

Regionales Metastasierungsmuster bei operierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Yusef Moulla

Geburtsdatum / Geburtsort: 07.06.1980 in Tartous

angefertigt am/in:

Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax und
Gefäßchirurgie

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. Uwe Eichfeld

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des Lungenkarzinoms.....	7
1.2 Diagnostik	7
1.3 Histologische Klassifizierung der Lungenkarzinome	8
1.4 pulmonale Lymphabflusswege	8
1.5 Schemata der intrathorakalen LK-Stationen	10
1.6 TNM-Klassifikation des NSCLC und Prognose	13
1.7 Chirurgische Therapie des NSCLC.....	14
1.8 Mediastinale Lymphknotendisektion	15
1.9 Zielstellung.....	16
 2. Patienten und Methoden	 17
2.1 Studienkollektiv.....	17
2.2 Erhebung der Daten.....	17
2.2.1 Allgemeine Patientendaten	17
2.2.2 TNM-Klassifikation.....	18
2.2.3 Technik der Lymphadenektomie.....	18
2.2.4 Skip-Phänomen und Single- Station- Disease	19
2.3 Statistische Auswertung.....	19
 3. Ergebnisse	 20
3.1 Alter und Geschlecht.....	20
3.2 Tumorklassifizierung	20
3.2.1 Histologische Typisierung und Differenzierungsgrad	20
3.2.2 Lokalisation des Tumors.....	21
3.2.3 Tumorgroße.....	22
3.3 Chirurgische und postoperative TNM-Klassifikation	23
3.3.1 Operationsverfahren.....	23
3.3.2 pTNM-Klassifikation.....	23

3.3.3 postoperatives Tumorstadium.....	24
3.3.4 R-Kategorie.....	25
3.4 Lymphknotendisektion.....	25
3.4.1 LK-Stationen.....	25
3.4.2 Lymphknotenzahl	25
3.4.3 Lymphgefäßinvasion des Primärtumors	26
3.5 LK-Metastasierung	27
3.5.1 Zusammenhang zwischen Tumorlage, Tumorlokalisation im Lappen und pN-Kategorie.....	27
3.5.2 Zusammenhang zwischen histologischem Subtyp und pN-Kategorie	28
3.5.3 Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und pN-Kategorie.....	29
3.5.4 Zusammenhang zwischen Tumorgröße, pT-Kategorie und pN-Kategorie	30
3.5.5 Kapseldurchbruch der pulmonalen LK in der pN2-Kategorie.....	31
3.6 LK-Metastasierungsmuster.....	31
3.6.1 LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorseite	32
3.6.2 LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Lappen	33
3.6.3 LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorlage (peripher/zentral)	36
3.7 LK-Metastasierung bei Patienten mit Skip-Phänomen (pN1-,pN2+) 37	
3.7.1 Zusammenhang zwischen Tumorseite, Tumorlage und Skip-Phänomen	38
3.7.2 Zusammenhang zwischen histologischer Typisierung, Differenzierungsgrad und Skip-Phänomen	40
3.7.3 Zusammenhang zwischen Tumorgröße (pT-Stadium) und Skip-Phänomen	41
4. Diskussion.....	42
4.1 Methodenkritik.....	42
4.2 Allgemeine Patientendaten	42
4.2.1 Alter	42
4.2.2 Geschlechtsverhältnis	42
4.3 Tumorklassifizierung	43
4.3.1 Histologische Typisierung und Differenzierungsgrad	43
4.3.2 Tumorlage	44
4.3.3 Tumorgröße.....	44
4.3.4 postoperative pN-Kategorie und Stadiengruppierung	45

4.3.5 Chirurgisches Verfahren und R-Kategorie.....	46
4.4 LK-Metastasierung	47
4.4.1 Anzahl der dissezierten und befallenen LK und LK-Stationen	47
4.4.2 Lymphgefäßinvasion (L1-Kategorie):	47
4.4.3 Potentielle Einflussgrößen der LK-Metastasierung:	48
4.5 Metastasierungsmuster	50
4.5.1 Einfluss der Tumorseite und Tumorlage auf das LK-Metastasierungsmuster	51
4.6 Skipping (pN1-, pN2+)	57
4.6.1 Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Skipping:	58
4.6.2 Zusammenhang zwischen Skipping und anderen Parametern:	60
4.7 Ausblick:	61
 5. Zusammenfassung.....	 62
 6. Literaturverzeichnis	 65
 Abbildungsverzeichnis:.....	 73
Selbstständigkeitserklärung:	75
Dankausgang.....	76
Lebenslauf	77

Bildbiographische Beschreibung

Moulla, Yusef

Regionales Metastasierungsmuster bei operierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen

Universität Leipzig, Dissertation, Dezember 2015

78 S, 73 Lit., 21 Abb., 23 Tab.

Referat:

Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebstodesursachen der Welt. Etwa 80% der Lungenkarzinome sind nicht kleinzellig. Die Therapie der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome ist multimodal und erfolgt stadienabhängig. Die chirurgische Therapie mit onkologischer Resektion des Tumors bietet bessere Chancen für einen dauerhaften Therapieerfolg. Die systematische Lymphadenektomie wird von vielen Autoren sowie von der deutschen Gesellschaft für Pneumologie als Bestandteil der chirurgischen Therapie gefordert. Die Bedeutung der systematischen Lymphadenektomie im Sinne eines akkuraten Stagings und einer besseren Lokalkontrolle des Tumors ist unumstritten. Ob die systematische Lymphadenektomie die gesamte Prognose verbessert, bleibt kontrovers. In der Literatur wurden verschiedene LK-Befallsmuster bei den operierten NSCLC anhand verschiedener histomorphologischer Parameter beschrieben, um letztendlich eine passende Technik der Lymphadenektomie zu entwickeln. Die Angaben dieser Studien waren unterschiedlich und uneinheitlich. In unserer retrospektiven Studie wurde ein Kollektiv von 111 Patienten mit operierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen untersucht. Das LK-Metastasierungsmuster wurde anhand verschiedener histomorphologischer Parameter untersucht. Eine zentrale Tumorumlage, L1-Kategorie, sowie die zunehmende Tumorgöße zeigten eine signifikante Neigung zur LK-Metastasierung. Anhand der Tumorumlokalisierung im Lungenlappen ließ sich jedoch kein bestimmtes LK-Befallsmuster sichern. Zusammengefasst unterstützen diese Daten die Angaben der Literatur, in der eine systematische Lymphadenektomie unabhängig von den anderen Parametern weiter gefordert wird, um ein akkurates Staging zu erreichen und so eine optimale Therapie durchzuführen.

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Comittee for Cancer
ATS	American Thoracic Society
CT	Computertomographie
ERS	European Respiratory Society
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
Lig.	Ligamentum
LK	Lymphknoten
LNS	Lymphknotensampling
MLND	Mediastinale Lymphknotendisektion
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
UICC	Union internationale contre le cancer
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des Lungenkarzinoms

In Deutschland ist das Lungenkarzinom nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann und nach dem Mamma- und Kolonkarzinom der dritthäufigste Tumor der Frau. Jährlich erkranken deutschlandweit ca. 32000 Männer und 13000 Frauen [18].

Aktuell ist das Lungenkarzinom bei Männern weltweit die häufigste Krebstodesursache und die zweithäufigste bei Frauen [27].

Der größte Risikofaktor für ein Lungenkarzinom ist das Rauchen, wobei sowohl die Dauer des Zigarettenkonsums als auch die Zigarettenzahl wichtige Einflussfaktoren sind. Passivrauchen, Ernährungsgewohnheiten, Geschlecht, Alter, Inhalation von unterschiedlichen Substanzen und genetische Faktoren sind weitere Einflussgrößen, die das individuelle Risiko mitbestimmen [18].

1.2 Diagnostik

Die Mehrheit der Patienten präsentiert zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Symptome. Man unterscheidet spezifische Symptome, wie Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen und unspezifische Symptome, wie die B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fieber sowie Übelkeit. Außerdem differenziert man zwischen intrathorakalen, extrathorakalen und paraneoplastischen Symptomen. Lediglich 10% der Patienten sind symptomlos [10].

Bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom ist nach Anamneseerhebung und einer körperlichen Untersuchung eine radiologische Diagnostik mit Röntgen-Thorax oder CT-(Computertomographie)-Thorax wegweisend. Im Falle eines malignitätsverdächtigen Befundes erfolgt anschließend eine histologische oder zytologische Sicherung. Für die histologische Sicherung stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Bei den zentralen Tumoren kann die Diagnose durch Sputum-Zytologie und Bronchoskopie mit TBNA (Transbronchial needle-aspiration), EBUS-NA (Endobronchial ultrasound-guided needle-aspiration), EUS-NA (Esophageal ultrasound-guided needle-aspiration) bestätigt werden.

Die Sensitivität der Sputum-Zytologie beträgt durchschnittlich ca. 66% und steigt bei zentralen-endobronchialen Tumoren bis auf ca. 88% an. Die Sensitivität der Bronchoskopie mit der Nadel-Aspiration liegt bei den zentralen Tumoren bei etwa 90% [60].

Bei den peripheren Tumoren kann die Diagnose mittels pEBUS-eNB (peripheral endobronchial ultrasound (pEBUS) with electromagnetic navigation bronchoscopy),

TTNA (transthorakale Nadelaspiration), VATS (Video-assistierte Thorakoskopie) sowie ggf. Thorakotomie mit hoher Sensitivitätsrate histologisch gesichert werden [8, 53, 61].

1.3 Histologische Klassifizierung der Lungenkarzinome

Das Lungenkarzinom wird histologisch in SCLC (Kleinzelliges Lungenkarzinom) und NSCLC (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) eingeteilt. Die Lungenkarzinome werden nach WHO/IARC (World Health Organization / International Agency for Research on Cancer) histologisch typisiert [67].

Für den häufigsten histologischen Typ des Lungenkarzinoms, dem Adenokarzinom, wurde 2011 eine neue multidisziplinäre Klassifizierung von der IASLC (The International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American thoracic Society) und ERS (European Respiratory Society) publiziert [67].

1.4 pulmonale Lymphabflusswege

Das komplexe intrapulmonale Lymphsystem besteht aus einem oberflächlichen, netzartigen, subpleuralen sowie aus einem tiefen pulmonalen (peribronchialen und hilären) Lymphgefäßsystem. Die beiden Systeme werden entlang der Venenäste, Bronchien und am Lungenhilus durch Lymphgefäßanastomosen verbunden. Außerdem steht das tiefe System beider Unterlappen über das Lig. (Ligamentum) pulmonale und den periösophagealen Lymphplexus mit coeliacalen LK (Lymphknoten) in Verbindung. Weitere Verbindungen zwischen den beiden Systemen wurden im subpleuralen Bereich nachgewiesen. Die LK finden sich typischerweise im Gebiet der Lymphgefäße hauptsächlich an den Aufzweigungen der Segmente [13, 30, 50].

Die pulmonalen LK werden in intrapulmonale und bronchopulmonale LK unterteilt, wobei die bronchopulmonalen LK weiter in zwei Subgruppen (lobulär und hilär) untergliedert werden [30, 57]. Die lobulären LK liegen entlang der segmentalen, lobulären Bronchien oder der pulmonalen Gefäße, die hilären LK dagegen entlang des Hauptbronchus [30].

Die Lymphe eines Lappens fließt primär in die bronchopulmonalen LK und von dort in die mediastinalen LK ab. Daneben kommt es aber auch zu einem direkten Lymphabfluss des Lappens in die mediastinalen LK [5, 30, 57].

Die Lymphe des rechten Oberlappens fließt vorwiegend über die hilären LK in die tracheobronchialen LK und danach in die ipsilateralen paratrachealen LK ab.

Die Lymphe des Mittellappens und des oberen Segments des Unterlappens fließt über die subcarinalen LK oder die tracheobronchialen LK und anschließend entweder über den ipsilateralen paratrachealen Weg oder über den kontralateralen linksseitigen paratrachealen Weg. In Höhe der oberen paratrachealen LK erfolgt die Lymphdrainage über Scalenus- und supraklavikulären LK in die Venenwinkel [47, 48, 55].

Die Lymphe der basalen Segmente des rechten Unterlappens fließt über die bronchopulmonalen oder paraösophagealen LK bzw. über die LK im Bereich des Lig. pulmonale in die tracheobronchialen LK ab [40, 50, 57].

Die variablere Lymphdrainage der linken Lunge erfolgt über vier Routen. Bei den ersten beiden Routen fließt die Lymphe über die aortalen und subaortalen LK in die ipsilateralen mediastinalen LK und anschließend in die Scalenus-LK ab. Die dritte Lymphroute verläuft entlang des linken Hauptbronchus zu den tracheobronchialen LK und anschließend entweder zu den ipsilateralen mediastinalen LK, oder zu den kontralateralen rechten mediastinalen LK. Die vierte Lymphroute verläuft entlang des linken Hauptbronchus in die subcarinalen LK und anschließend in die ipsi- oder kontralateralen mediastinalen LK [20, 55].

Die Lymphe des linken Oberlappens wird nach mediastinal in die linken tracheobronchialen LK geleitet. Ein großer Anteil der Lymphe gelangt jedoch direkt über die LK am Lig. botalli zu den paraaortalen LK-Stationen und fließt anschließend über die paratrachealen LK in den linken Venenwinkel. Auch hier besteht über die tracheobronchialen LK eine Verbindung zur kontralateralen Seite.

Die Lymphe aus dem linken Lungenunterlappen fließt über die bronchopulmonalen LK und über die LK im Bereich des Lig. pulmonale in die tracheobronchialen LK und von dort aus weiter in die ipsi- und kontralateral gelegenen paratrachealen LK. Auch der Lymphabfluss aus dem linken Unterlappen erfolgt direkt über die Botalli-LK zu den paraaortalen LK-Stationen [13, 48, 57].

Laut Nohl-Oser et al. [50] ist der kontralaterale Lymphabfluss in der rechten Lunge im Vergleich zur linken Lung geringer.

Weiter beschrieben einige Autoren einen direkten Lymphabflussweg zwischen den Lungensegmenten und den mediastinalen LK, wobei die Lymphe die pulmonalen LK überspringt und direkt in die mediastinalen LK abfließt (Skipping) [30, 51].

1.5 Schemata der intrathorakalen LK-Stationen

1978 entwickelten Naruke et al. auf der Basis von Daten von 468 Patienten nach chirurgischer Resektion mit Lymphadenektomie ein Mapping-Schema zur Systematisierung der pulmonalen und mediastinalen LK [48].

Das Schema wurde von der AJCC (American Joint Committee for Cancer) modifiziert und publiziert. Problematisch bei diesem Schema war das Fehlen von spezifischen anatomischen Landmarken zwischen den LK-Stationen, wodurch insbesondere die Grenze zwischen den N1- und N2-Regionen nicht eindeutig festgelegt werden konnte. Daher veröffentlichte die ATS 1983 auf der Basis von Daten, die mit Hilfe der diagnostischen Mediastenoskopie, und CT gewonnen wurden, ein modifiziertes LK- Schema [55].

Die bestehenden Schemata (AJCC & ATS) sind im Bezug auf die LK-Stationen nicht exakt vergleichbar und unterschiedlich detailliert. Um dieses Problem zu lösen, stellten Mountain und Dresler 1997 ein neues Mapping-Schema (MD-ATS) vor, in dem sie die beiden am häufigsten verwendeten Schemata kombinierten. Das neue Schema weist deutliche anatomische Landmarken zur Definition der LK-Stationen auf. Die Umschlagfalte der Pleura mediastinalis wurde als anatomische Grenze Umschlagfalte der Pleura mediastinalis wurde als anatomische Grenze zwischen der N1- und N2 Region festgelegt [46] (siehe Abbildung. 1).

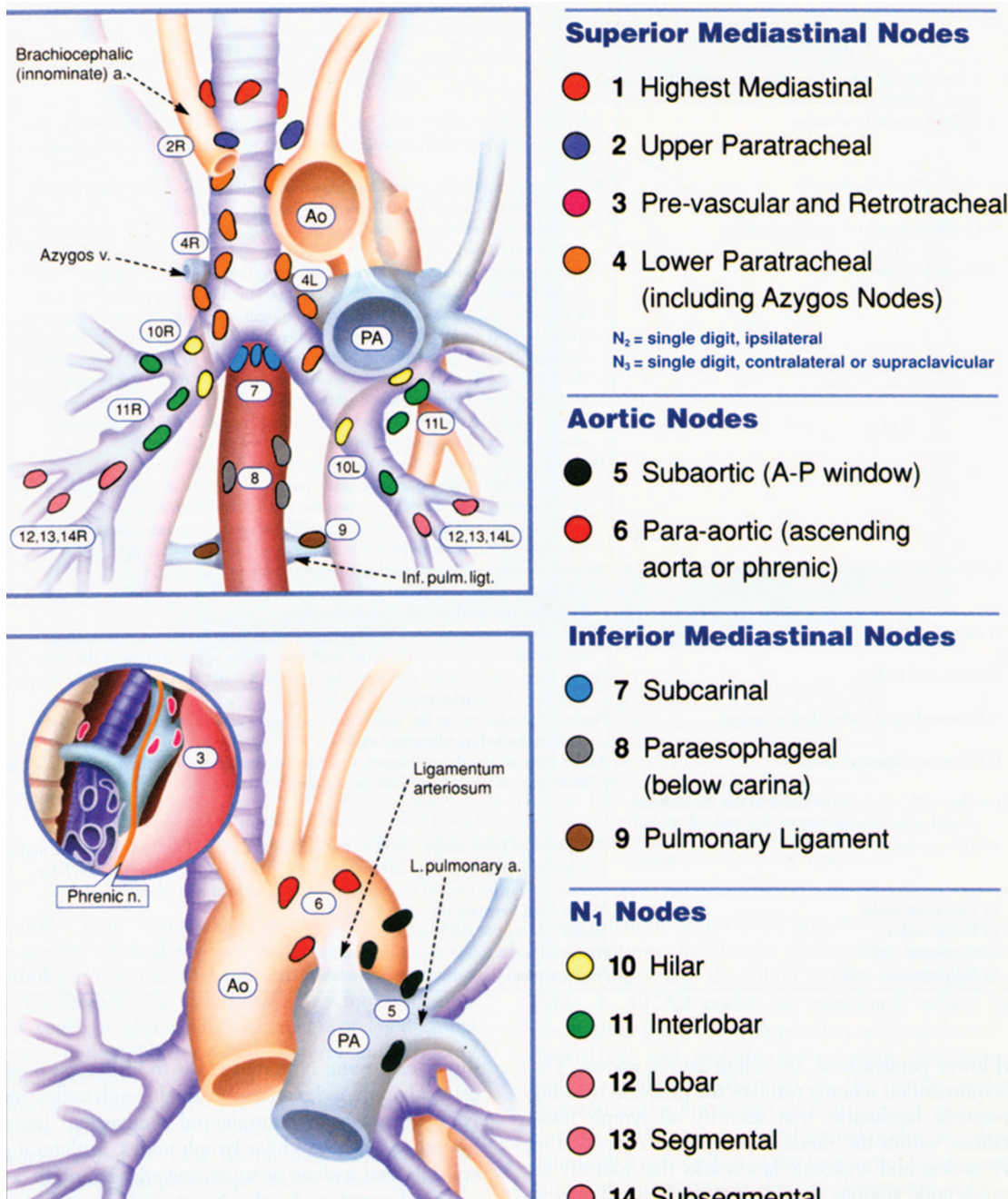


Abbildung 1: Mapping- Schema pulmonaler und mediastinaler LK-Stationen nach Mountain/Dresler (MD/ATS) [46]

Bei der Betrachtung beider Schemata (Naruke-AJCC und MD-ATS) fallen Unterschiede auf, die das Staging maßgeblich beeinflussen. Daher publizierte die IASLC im Jahr 2009 ein weiteres modifiziertes Mapping-Schema.

Bei diesem Schema wurden die anatomischen Landmarken für jede Station von 1 bis 10 durchnummeriert. Das Schema wurde in die 7. Auflage der TNM-Klassifikation aufgenommen [62] (Abbildung 2).

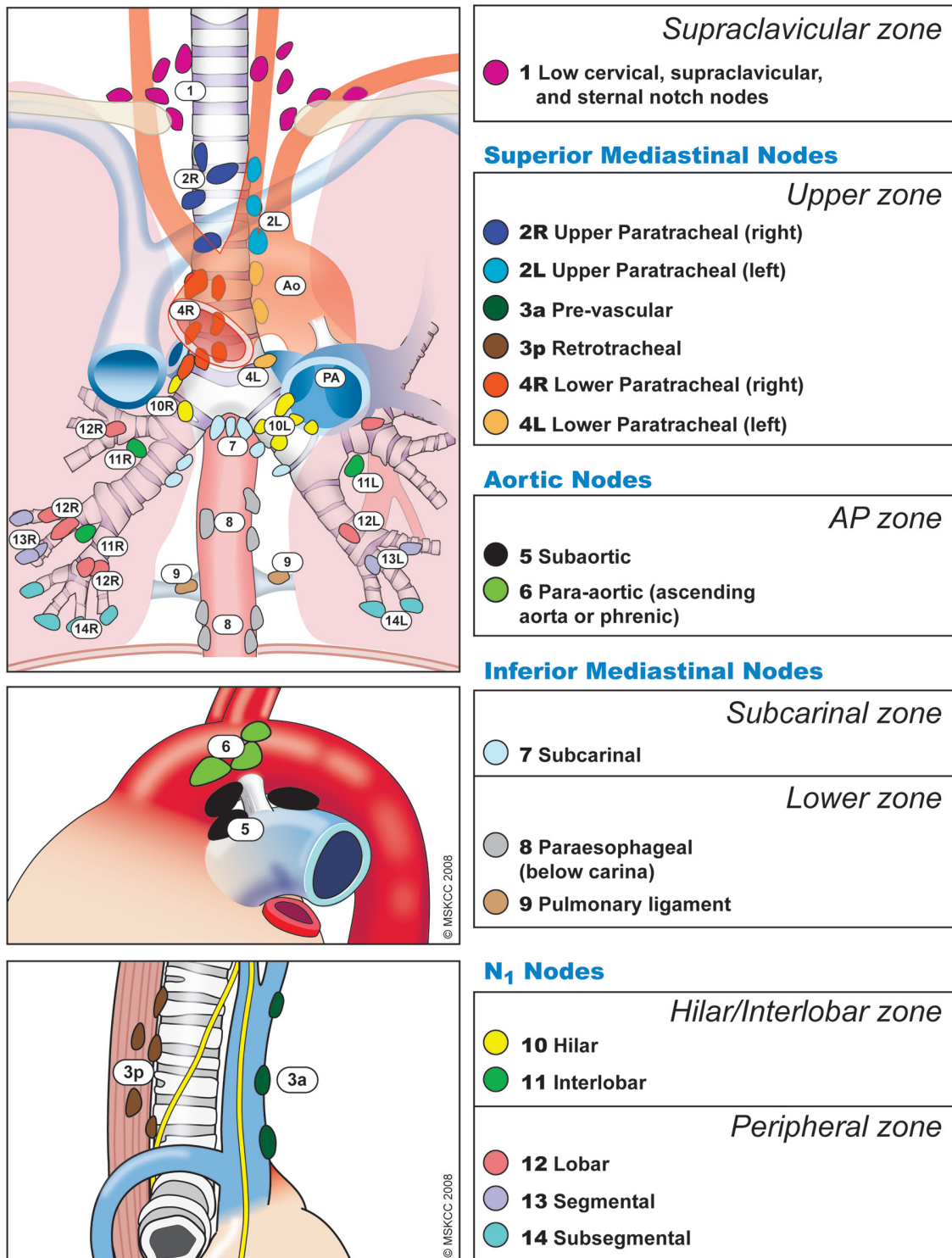


Abbildung 2: IASLC- Mapping-Schema 2010[16]

1.6 TNM-Klassifikation des NSCLC und Prognose

2010 wurde die 7. Auflage der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms veröffentlicht (siehe Tabelle 1). Das stark vom Stadium abhängige 5-Jahresüberleben liegt durchschnittlich bei etwa 15 Monaten [19].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (7.Auflage) [71]

T-Kategorie	
T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe, Hauptbronchus frei
•T1a	Tumor ≤ 2 cm
•T1b	Tumor > 2 cm ≤ 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm, mit Befall von: Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von der Carina Pleura viszeralis oder partielle obstruktive Pneumonie
•T2a	Tumor ≤ 5 cm
•T2b	Tumor > 5 cm ≤ 7 cm.
T3	Tumor > 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration von: Thoraxwand, mediastinaler und parietaler Pleura, Perikard (partiell), Zwerchfell Hauptbronchus, ≤ 2 cm entfernt von der Carina, Carina ist frei oder komplette obstruktive Pneumonie. Getrennte Herde im gleichen Lappen
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Ösophagus, Trachea, Carina, Wirbelkörper Tumorherde im anderen Lungenlappen ipsilateral
N-Kategorie	
N0	keine befallenen LK
N1	Befall der ipsilateralen intrapulmonalen, bronchopulmonalen LK inklusive direkter Infiltration
N2	Befall der ipsilateralen mediastinalen LK
N3	Befall der kontralateralen LK
M-Kategorie:	
M0	keine Fernmetastasen
M1	M1a Tumor mit malignem Pleura-Perikard-Erguss, Tumorherde in der kontralateralen Lunge
	M1b Fernmetastase

1.7 Chirurgische Therapie des NSCLC

Bei der Therapie des NSCLC ist die chirurgische Resektion das Mittel der Wahl. Die anzustrebende R0-Resektion kann mit Hilfe verschiedener Techniken erfolgen. Die Therapie des NSCLC sollte sich am Stadium des Tumors orientieren [53]. 2010 wurde die 7. Auflage der Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation des NSCLC veröffentlicht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC-TNM Klassifikation 2010 [71]

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3, T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3, T3 gleicher Lappen	N1	M0
	T3, T3 gleicher Lappen	N2	M0
	T4 Ausdehnung, Herd ipsilateral	N0	M0
	T4 Ausdehnung, Herd ipsilateral	N1	M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung, Herd ipsilateral	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a (Pleura-Perikard-Erguss oder kontralaterale Metastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

1.8 Mediastinale Lymphknotendisektion

Der Stellenwert der mediastinalen LK-Disektion (MLND) während der chirurgischen Resektion des NSCLC wird kontrovers diskutiert. Die Bedeutung der MLND für ein akkurates Staging und für eine bessere intraoperative Kontrolle des Tumors ist unstrittig, wobei die therapeutische Bedeutung der MLND dagegen unklar bleibt [29].

Die Lymphadenektomie wird in verschiedenen Techniken durchgeführt:

- **LK-Sampling (LS):** Bei dieser einfachen Form der Lymphadenektomie werden nur die suspekten LK entfernt [23, 69]
- **Systematisches mediastinales LK-Sampling (LNS):** Diese Technik beinhaltet die selektive Biopsie oder Resektion einzelner LK aus von dem Chirurgen definierten LK-Stationen [30, 36].
- **Systematische mediastinale LK-Disektion (MLND):** Bei dieser modifizierten radikalen LK-Disektion werden die ipsilateralen LK-Stationen en bloc mit dem umgebenden Fettgewebe im Sinne einer Kompartimentaussäumung reseziert [36, 37].
- **Lappenorientierte LK-Disektion:** Bei dieser Methode werden LK-Stationen mit dem umgebenden Fettgewebe in Abhängigkeit der Tumorlokalisation entfernt [36].
- **Radikale LK-Disektion:** Hierbei handelt sich um eine ausgedehnte MLND mit Entfernung der ipsi- und kontralateralen LK [36, 38, 43].

Bis heute fehlt eine genaue Definition und eine Beschreibung der Technik der verschiedenen Verfahren zur Lymphadenektomie.

In der Praxis wird die Lymphadenektomie unter der gleichen Bezeichnung uneinheitlich durchgeführt oder aber die gleiche Vorgehensweise uneinheitlich bezeichnet.

Obwohl die MLND ein akkurates Staging erlaubt und eine bessere rezidivfreie Überlebensrate bietet, spricht die im Vergleich zur LNS erhöhte Morbidität sowie der fehlende Nachweis eines verlängerten Gesamt-Überlebens gegen diese Methode [38, 73].

Massard et al. [44] fordern den standardmäßigen Einsatz der MLND, da in ihrer multizentrischen Cross-sectional-Studie die MLND nicht nur ein akkurates Staging und eine bessere lokale Kontrolle des Tumors erlaubte, sondern auch eine verbesserte Gesamt-Überlebensrate aufwies. Auch Keller et al. [29] zeigten in ihrer Studie mit 373 Patienten im postoperativen Stadium II und IIIA, dass die MLND und das LNS bezüglich des Stagings sowie der

rezidivfreien Überlebensrate gleichwertig sind. Allerdings wies die Gruppe mit MLND eine höhere Gesamtüberlebensrate auf.

Dagegen fanden Lardinois et al. [37], dass die MLND im Vergleich zur LNS zwar das rezidivfreie Überleben, nicht aber das Gesamt-Überleben verlängert.

Die ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) empfiehlt in den europäischen Leitlinien eine MLND bei allen NSCLC mit Ausnahme der T1-Tumoren, bei denen eine lappenorientierte Lymphadenektomie durchgeführt werden kann [36].

In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie wird ebenfalls eine Lobektomie mit MLND als Standardtherapie der NSCLC empfohlen [53].

1.9 Zielstellung

Für Lungenkarzinome werden in der Literatur verschiedene LK-Metastasierungsmuster beschrieben.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse des LK-Metastasierungsmusters der Patienten, die im Zeitraum zwischen 2008 und 2013 wegen eines NSCLC im Uniklinikum Leipzig operativ behandelt wurden. Dabei sollen potentielle Korrelationen des LK-Metastasierungsmusters zu histomorphologischen und klinischen Parametern aufgezeigt werden. Insbesondere soll erörtert werden, ob eine limitierte Resektion sowie selektive Lymphadenektomie (z.B. Lappenorientierte Lymphadenektomie) bei kleinen Tumoren (T1) ausreicht, oder ob bestimmte Parameter bezüglich dieser Vorgehensweise berücksichtigt werden sollten.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten der Patienten, die wegen eines NSCLC an der chirurgischen Klinik II der Universität Leipzig im Zeitraum vom 2008 bis 2013 operiert worden waren, ausgewertet. Die Patienten wurden über das klinikinterne SAP-System rekrutiert. In allen Fällen wurden die vorhandenen Akten gesichtet und fehlende Daten ggf. ergänzt.

In die Studie wurden alle Patienten, die an einem NSCLC erkrankt waren und einer chirurgischen Resektion mit systematischer Lymphadenektomie unterzogen wurden, einbezogen. Als Ausschlusskriterien galten eine nicht exakt nachvollziehbare oder eine fehlende LK-Zuordnung, ein fortgeschrittener Tumor mit chirurgischer Therapie im Sinne einer palliativen Resektion, Karzinoid-Tumoren sowie Tumoren nach neo-adjuvanter Therapie.

Zum Aufbau der Datenbank für die Studie wurden alle Patienten mit NSCLC (ICD-10-Diagnose: C34.1-3, C24.0, C34.9), bei denen eine Lobektomie oder Bilobektomie sowie eine Pneumektomie (Prozedur: 5-324, 5-325, 5-327, 5-328) durchgeführt worden war, über das SAP-System angefordert. Alle relevanten Patientendaten, Befunde und Operationstechniken wurden den elektronischen Krankenakten über das Programm Hydmedia sowie den dokumentierten klinikinternen Patientendaten über das Dokumentationsprogramm SAP entnommen, als computergestützte Datei (Excel-Tabelle) gesammelt und nach der Übertragung in SPSS ausgewertet.

2.2 Erhebung der Daten

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

Das Patientenalter und -geschlecht wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme registriert. Diese Daten bildeten die Grundlage zur Bestimmung der Altersverteilung und des Geschlechterverhältnisses.

Die Tumorlokalisationen wurden anhand der Daten der bildgebenden Diagnostik {CT/PET (Positronenemissionstomographie)} bestimmt. Die Unterteilung in periphere und zentrale Tumoren erfolgte auf der Basis von Bronchoskopiebefunden, Daten aus der radiologischen Bildgebung sowie des operativen Berichts. Tumoren, die in Höhe der Segmentebene oder weiter proximal lagen und durch die Bronchoskopie erreichbar waren, wurden als zentrale Tumoren definiert [22, 31, 45].

Die histologische Sicherung erfolgte präoperativ mittels Bronchoskopie, sonographisch gestützter, transthorakaler CT-Punktion oder limitierter chirurgischer Resektion durch VATS.

Die histologische Typisierung wurde den endgültigen postoperativen histologischen Befunden entnommen und nach der WHO-Klassifikation von 2004 ausgewertet.

Angaben zur Art und Ausdehnung der Operation (Lobektomie, Bilobektomie und Pneumektomie) mit oder ohne weitere Maßnahmen (Angiobronchioplastik) wurden aus den Unteralgen entnommen.

Die histologischen Befunde belegten, dass in allen Fällen eine systematische Lymphadenektomie vorgenommen wurde.

Daten zu den intraoperativ entfernten LK (Anzahl der Stationen, Seite der Stationen) wurden den Operationsberichten entnommen.

Die Zuordnung der LK-Stationen erfolgte nach dem modifizierten MD-ATS-Schema (siehe Abbildung 1).

2.2.2 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung und die TNM-Klassifikation richtete sich nach der neuesten Auflage der UICC-Einteilung von 2010 (siehe Tabelle 2). Vor 2010 operierte Patienten wurden nach der aktuellen Einteilung erneut klassifiziert. Die Zahlen der entfernten und befallenen LK wurden auf die einzelnen Stationen bezogen den postoperativen histologischen Schlussbefunden entnommen. Weiter wurde ein potentieller Einbruch der LK-Kapsel bei der N1- und N2-Kategorie, sowie der Einbruch des Tumors in das Lymphgefäßsystem (L-Kategorie) bzw. venöse System (V-Kategorie) dokumentiert.

2.2.3 Technik der Lymphadenektomie

Laut den Krankenunterlagen wurde bei allen Eingriffen eine onkologische Resektion mit systematischer LK-Dissektion angestrebt.

Die intraoperative Zuordnung der LK-Stationen richtete sich nach dem modifizierten MD-ATS-Schema aus dem Jahre 1997 (siehe Abbildung 1). Die intrapulmonalen und lobulären LK-Stationen 11–14 (N1) wurden naturgemäß mit dem Hauptpräparat entfernt und bezeichnet. Die hilären LK-Stationen 10 (N1) lagen entlang der Hauptbronchien und reichten

unmittelbar an die Pleura mediastinales heran. Die mediastinalen N2-Stationen befanden sich innerhalb der Pleura mediastinales und wurden in zwei Hauptgruppen eingeteilt. Die oberen mediastinalen LK-Stationen (1, 2, 3,4) ließen sich oberhalb der Carina darstellen (im oberen

Mediastinum), die unteren mediastinalen LK-Stationen (7, 8, 9) entsprechend unterhalb der Carina (im unteren Mediastinum). Die Stationen (5, 6) waren paraaortal und im aorto-pulmonalen Fenster anzutreffen und wurden immer zusammen erfasst. Die LK im Bereich dieser Stationen wurden nur bei Tumoren der linken Lunge disseziert. Die oberste mediastinale LK-Station (1) wurde laut Operationsberichten nicht mit entfernt. Die retrotrachealen und paraösophagealen Stationen wurden intraoperativ getastet und bei Auffälligkeiten mit entfernt.

2.2.4 Skip-Phänomen und Single- Station- Disease

Das Skip-Phänomen (Skipping) bezeichnet das Auftreten von Metastasen im Bereich der mediastinalen LK-Stationen (N2) ohne Metastasen im Bereich der pulmonalen (10–14) LK-Stationen (N1) [30, 54].

Als Single-Station-Disease wurde der Befall einer einzelnen mediastinalen LK-Station definiert [1, 56].

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten der Excel-Tabelle wurden für statistische Analysen in eine SPSS-Datei importiert. Die deskriptive Statistik und Inferenzstatistik wurde mit dem Programm SPSS für Windows (Version 17.00) durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für metrische Variablen die Mittelwerte mit Standardabweichung sowie die Median-, Minimal- und Maximalwerte für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Die absoluten oder relativen Häufigkeiten für alle Variablen wurden tabellarisch oder durch Balkendiagramm dargestellt.

Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem exakten Test nach Fischer.

Das Testverfahren wurde zweiseitig durchgeführt. Für alle Tests wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als Signifikanzniveau definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Im Zeitraum von 2008 bis 2013 wurden am Universitätsklinikum Leipzig 119 Patienten mit der Diagnose NSCLC operativ behandelt. Acht Patienten wurden aufgrund der Erfüllung von Ausschlusskriterien in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

In dem Gesamtkollektiv aus 111 Patienten waren 90 Patienten (81,1%) männlich und 21 Patienten (18,9%) weiblich. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug somit 4,3 zu 1. Der Altersdurchschnitt lag im Gesamtkollektiv bei $65,8 \pm 9,7$ (Median 68,2) Jahren. Die Männer waren durchschnittlich $65,9 \pm 9,7$ (Median 68,2) Jahre und die Frauen $65,5 \pm 10,2$ (Median 66,9) Jahre alt. Der älteste Mann war 39,3 Jahre, der jüngste 81,4 Jahre alt. Das Alter der Frauen lag zwischen 44,5 und 82,0 Jahre.

3.2 Tumorklassifizierung

3.2.1 Histologische Typisierung und Differenzierungsgrad

In dem vorliegenden Patientenkollektiv war das Adenokarzinom der am häufigsten vorkommende histologische Typ, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Histologische Typisierung des NSCLC im Gesamtkollektiv(n=111)

Histologische Typisierung	Anzahl und Anteil (%)
Adenokarzinom, davon:	60 (54,1%)
• Bronchioalveolär (BAC)	10 (16,7%)
• Gemischte Subtypen	15 (25%)
• Andere Subtypen	35 (58,3%)
Plattenepithelkarzinom	41 (36,9%)
Neuroendokrines Karzinom	7 (6,3%)
Mischtyp	2 (1,8%)
Adenosquamös	1 (0,9%)

In 47 Fällen (42,3%) zeigten die Tumoren einen mäßigen (G2) und in 42 Fällen (37,8%) einen schlechten Differenzierungsgrad (G3). Die Verteilung der Differenzierungsgrade der NSCLC im Gesamtkollektiv ist in Abbildung 3 dargestellt.

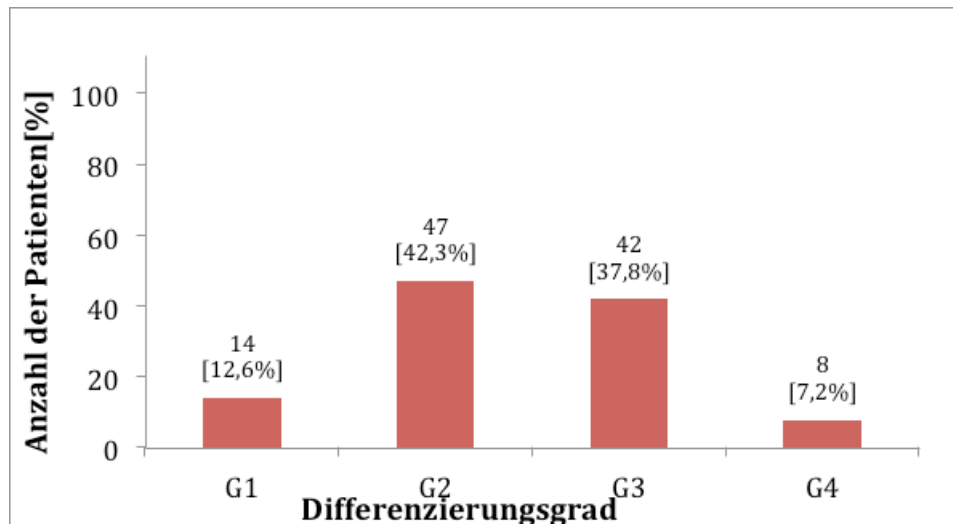


Abbildung 3: Differenzierungsgrad des NSCLC im Gesamtkollektiv (n=111)

3.2.2 Lokalisation des Tumors

Bei 69 Patienten (62,2%) lagen die Tumoren in der rechten Lunge und bei 42 Patienten (37,8%) in der linken Lunge. Die peripheren Tumoren waren mit 56,8% etwas häufiger als die zentralen Tumoren (43,2%, siehe Abbildung 4).

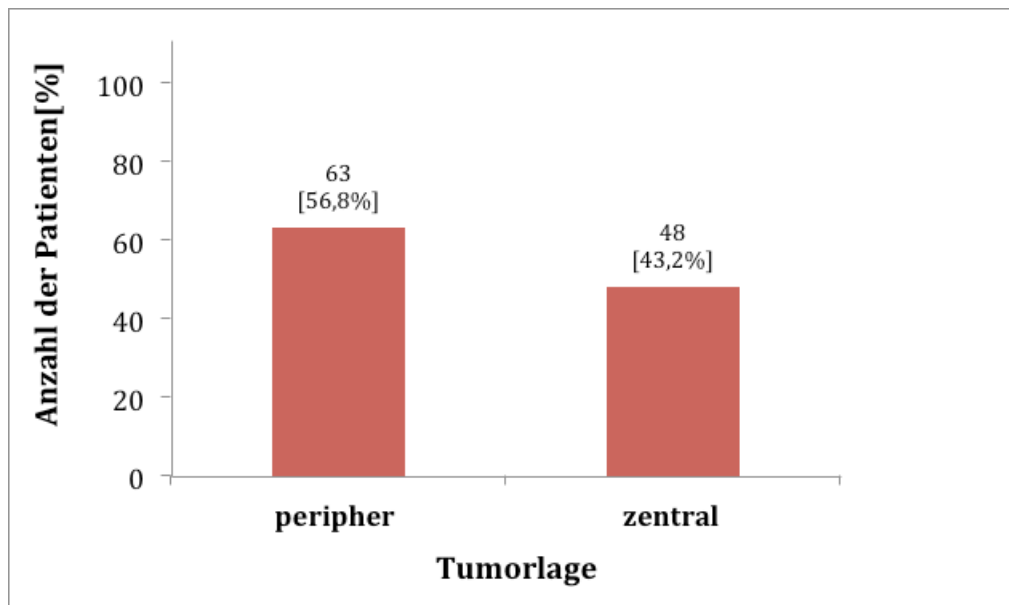


Abbildung 4: Tumoralage Im Gesamtkollektiv

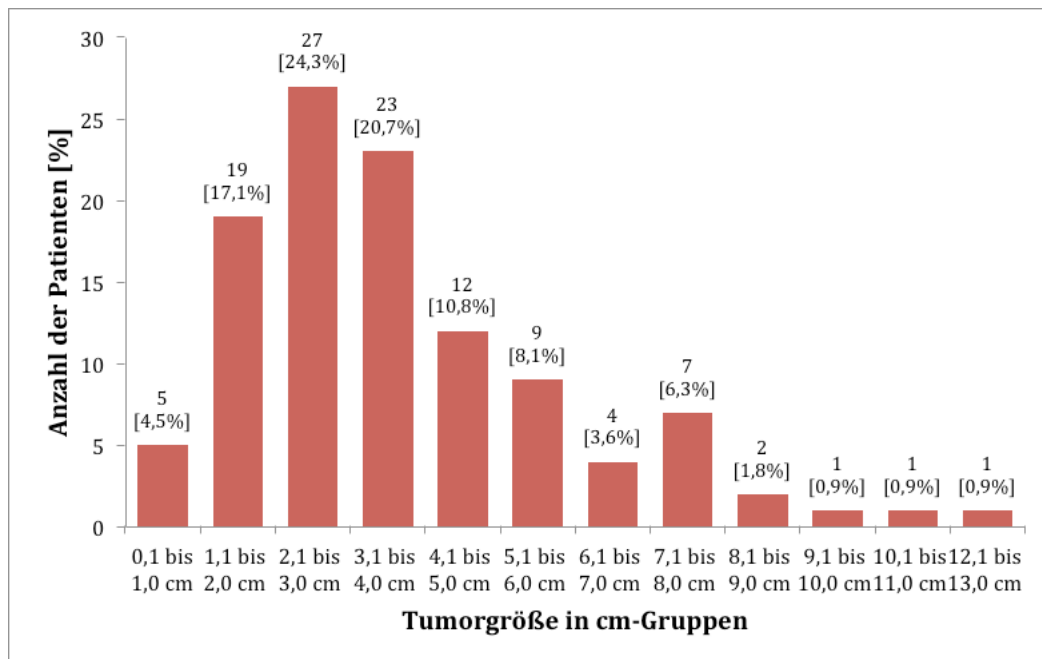
Der Oberlappen war mit durchschnittlich 57,7% (64 Patienten) am häufigsten betroffen. Weitere Informationen zur Tumoralokalisation finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Tumorlokalisation im Lungenlappen im Gesamtkollektiv (n=111)

Tumorlokalisation	Anzahl und Anteil (%)
Rechte Lunge:	69 (62,2%)
Oberlappen	42 (60,9%)
Mittellappen	3 (4,4%)
Unterlappen	19 (27,4%)
Ober-Mittellappen *	2 (2,9%)
Mittel-Unterlappen*	3 (4,4%)
Linke Lunge:	42 (37,8%)
Oberlappen	22 (52,4%)
Unterlappen	19 (45,2%)
Ober-Unterlappen*	1 (2,4%)

3.2.3 Tumorgroße

Die durchschnittliche Tumorgroße im Gesamtkollektiv betrug $3,84 \pm 2,28$ cm. Der kleinste Tumor war 0,6 cm und der größte 12,5 cm im Durchmesser. In 27 Fällen (24,7%) maßen die Tumore zwischen 2,1 und 3 cm und in 23 Fällen (20,7%) zwischen 3,1 und 4 cm. Eine klassierte Verteilung der Tumorgroßen ist in Abbildung 5 dargestellt.

**Abbildung 5:** Klassierte Verteilung der Tumorgroße

* Überschreitung der Lappengrenze

3.3 Chirurgische und postoperative TNM-Klassifikation

3.3.1 Operationsverfahren

Das am häufigsten verwendete Operationsverfahren im Gesamtkollektiv war mit 77,5% (86 Patienten) die Lobektomie. Eine systematische Lymphadenektomie wurde regelmäßig bei allen Patienten durchgeführt (siehe Abbildung 6). Die beinhalteten broncho bzw. –angioplastischen Maßnahmen sind nicht gesondert aufgeführt.

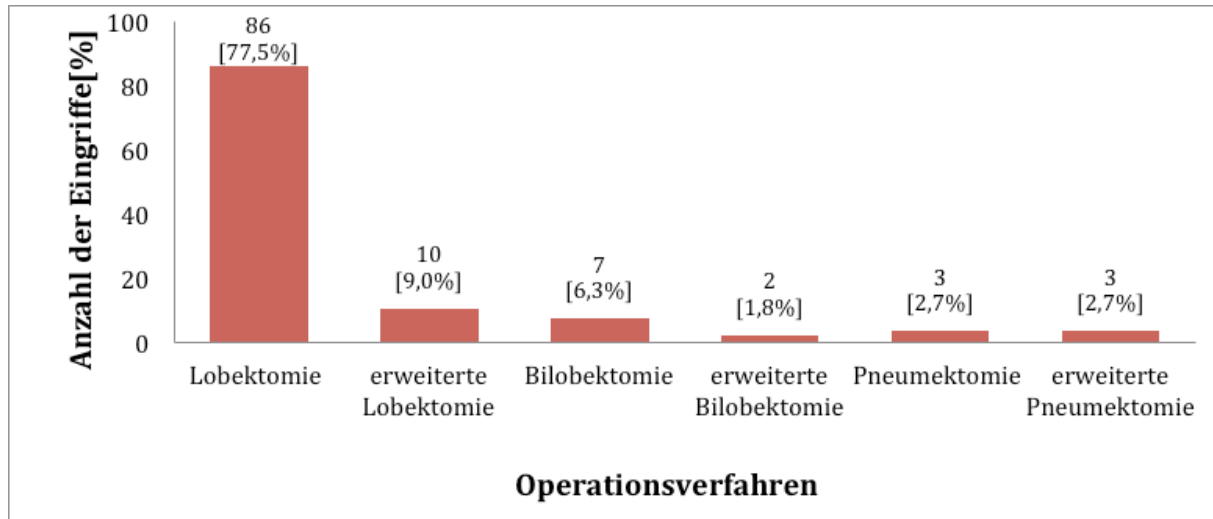


Abbildung 6: Operationsverfahren im Gesamtkollektiv (n=111)

3.3.2 pTNM-Klassifikation

Im Gesamtkollektiv zeigten 44 Patienten (39,7%) Tumoren der pT1-Kategorie. Tumoren der pT2- Kategorie wurden bei 45 Patienten (40,5%) festgestellt und Tumoren der pT3-Kategorie bei 18 Patienten (16,2%). Von den Patienten mit Tumoren der pT3-Kategorie wiesen vier Patienten (3,6%) zwei Herde im gleichen Lappen auf. Tumoren der pT4-Kategorie machten nur einen geringen Anteil des Gesamtkollektivs aus (4 Patienten, 3,5%).

Die Mehrheit der Patienten zeigte keine LK-Metastasen (pN0-Kategorie, 66 Fälle, 59,5%) und keine Fernmetastasen (pM0-Kategorie: 108 Fälle, 97,3%).

Bei zwei Patienten trat als Fernmetastase eine isolierte Hirnmetastase auf, die bereits vor der Lungenresektion neurochirurgisch im Gesunden reseziert wurde. Zwei Patienten (1,8%) zeigten einen positiven malignen Pleura-Perikard-Erguss (pM1a-Kategorien, siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: p TNM- Kategorien im Gesamtkollektiv (n=111)

pTNM	Anzahl und Anteil (%)
pT-Kategorie	
T1 1a	23 (20,7%)
1b	21 (18,7%)
T2	
2a	33 (29,7%)
2b	12 (10,8%)
T3	18 (16,2%)
T4	4 (3,6%)
pN-Kategorie	
pN0	66 (59,5%)
pN1	16 (14,4%)
pN2	29 (26,1%)
pM-Kategorie	
pM0	107 (96,4%)
pM1a	2 (1,8%)
pM1b	2 (1,8%)

3.3.3 postoperatives Tumorstadium

50 Patienten des Gesamtkollektivs (45,0%) befanden sich im Stadium I, 27 Patienten (24,3%) im Stadium II und 30 Patienten (27%) im Stadium III (siehe Abbildung 7).

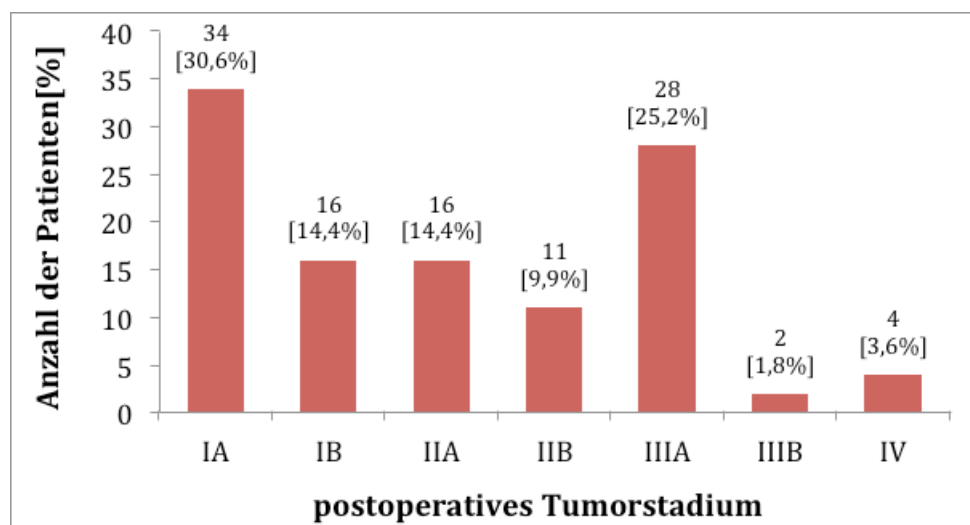


Abbildung 7: postoperative Tumor-Stadieneinteilung im Gesamtkollektiv (n=111)

3.3.4 R-Kategorie

Die onkologische R0-Resektion wurde bei allen Patienten des vorliegenden Kollektivs angestrebt und konnte bei 103 Patienten (93,0%) erreicht werden. Bei sieben Patienten (6,1%) waren die Resektionsränder in der abschließenden Histologie mikroskopisch auffällig (R1-Resektion). Bei einem Patient (0,9%) war nur eine R2-Resektion möglich.

3.4 Lymphknotendissektion

3.4.1 LK-Stationen

Bei den Patienten wurden insgesamt 1023 LK-Stationen entfernt. Davon waren 488 mediastinale LK-Stationen. Pro Patient wurden im Mittel $9,22 \pm 1,52$ LK-Stationen bzw. $4,4 \pm 1,53$ mediastinale LK-Stationen entnommen.

Die am häufigsten entnommene mediastinale LK-Station war die infracarinale LK-Station (7), die bei 105 Patienten (94,6%) entfernt wurde, gefolgt von der unteren paratracheale LK-Station (4) (99 Patienten, 89,2%). Abbildung 8 zeigt die Häufigkeit der untersuchten LK-Stationen.

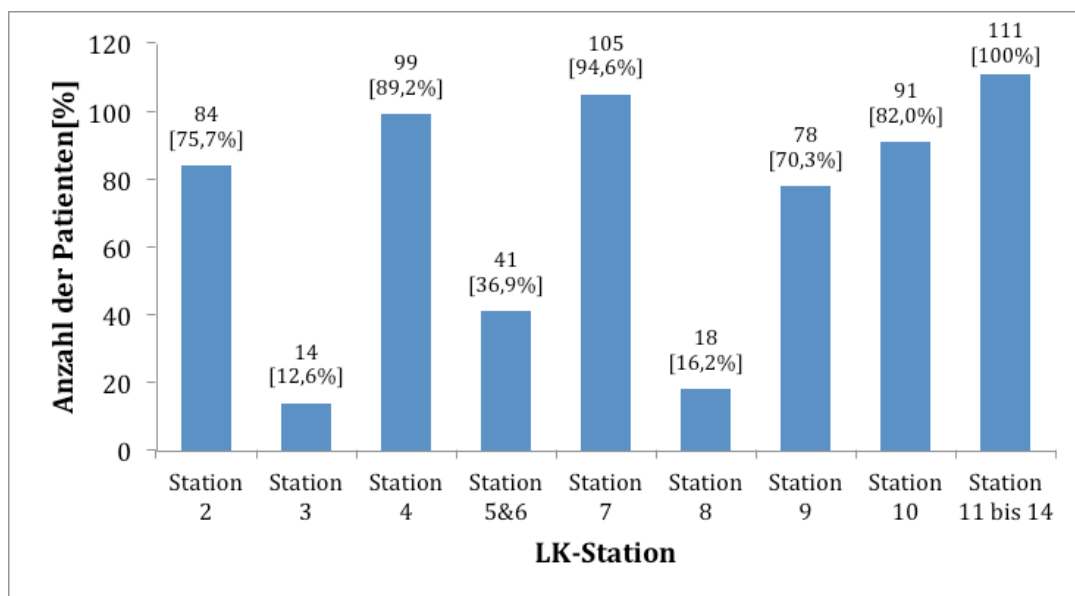


Abbildung 8: Häufigkeit der untersuchten LK-Stationen

3.4.2 Lymphknotenzahl

In den resezierten 1023 LK-Stationen (N1, N2) wurden insgesamt 3032 LK entfernt und histologisch aufgearbeitet, in den 488 mediastinalen Stationen (N2) insgesamt 2202 LK.

Durchschnittlich wurden pro Patient $27,56 \pm 11,10$ LK (Median 27 LK) entfernt. Die minimale Zahl der resezierten LK betrug sieben, die maximale Zahl 55. Mit 24 LK wurden in einer LK-Station 4 die meisten LK entfernt. Pro Patient wurden durchschnittlich $19,83 \pm 9,32$ LK

(Median 19 LK) entnommen. Die minimale Zahl der resezierten mediastinalen LK betrug vier, die maximale Zahl 47. Abbildung 9 zeigt die Mittelwerte der entnommenen LK pro Station. Mit $7,38 \pm 4,96$ LK wurden in der Station 7 durchschnittlich die meisten und mit $0,32 \pm 0,89$ LK in Station 8 die wenigsten LK entnommen.

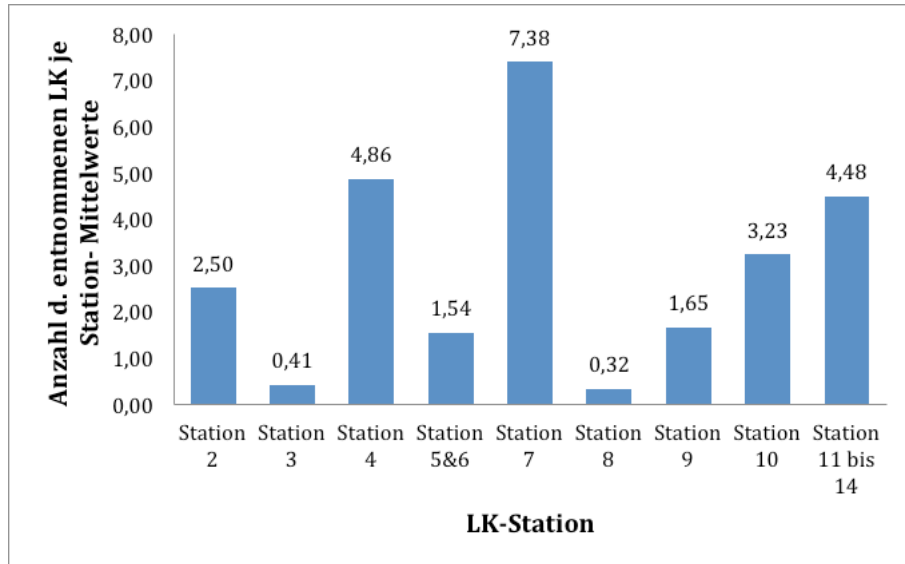


Abbildung 9: Mittelwerte der resezierten LK pro Station

3.4.3 Lymphgefäßinvasion des Primärtumors

Bei 24 Patienten (21,6%) fand sich keine Lymphgefäßinvasion (L0). Bei 87 Patienten (78,4%) wurde eine Lymphgefäßinvasion (L1) befundet. Bei allen Patienten mit LK-Metastasen (45 Fälle, 40,5%) waren die Lymphgefäße infiltriert (L1). Bei den Tumoren ohne Lymphgefäßinvasion (L0) traten keine LK-Metastasen auf (siehe Abbildung 10).

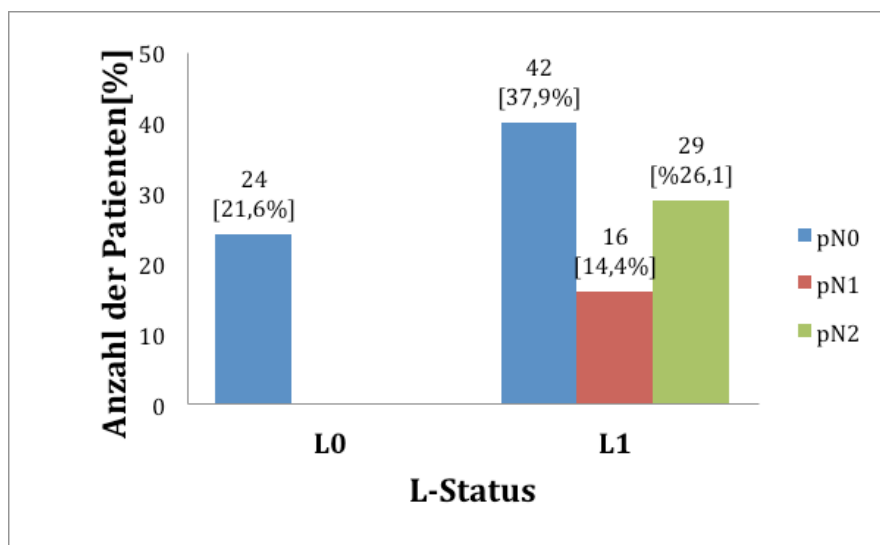


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen pN-Kategorie und L-Kategorie im Gesamtkollektiv

3.5 LK-Metastasierung

Für die weitere Analyse der LK-Metastasierung wurden die LK-Stationen 5&6 (aortopulmonal und paraaortal) und die intrapulmonalen und lobulären Stationen 11–14 zusammengefasst. Nach dieser Einteilung wurden insgesamt 641 LK-Stationen entfernt (N1, N2), davon stammten 447 LK-Stationen (69,7%) aus dem Mediastinum (N2).

Insgesamt waren 81 (11%, pN1 und pN2) von 641 (100%) entfernten LK-Stationen, 43 (9,6%, pN2) von 447 (100%) mediastinalen LK-Stationen und 38 (19,5%, pN1) von 194 (100%) pulmonalen LK-Stationen befallen.

Von insgesamt 3032 untersuchten LK aller LK-Stationen zeigten 193 LK (6,3%) einen Befall. Der Anteil der befallenen mediastinalen LK betrug 5,3% (116 von 2202 mediastinalen LK).

3.5.1 Zusammenhang zwischen Tumorlage, Tumorlokalisation im Lappen und pN-Kategorie

Von 63 Patienten mit peripheren Tumoren besaßen 17 Patienten (26,9%) LK-Metastasen. Bei den Patienten mit zentralen Tumoren waren 28 von 48 (58,3%) von LK-Metastasen betroffen. Die LK-Metastasierungshäufigkeit war bei den zentralen Tumoren signifikant größer ($p=0,001$). Die folgende Abbildung 11 zeigt die pN-Kategorie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.

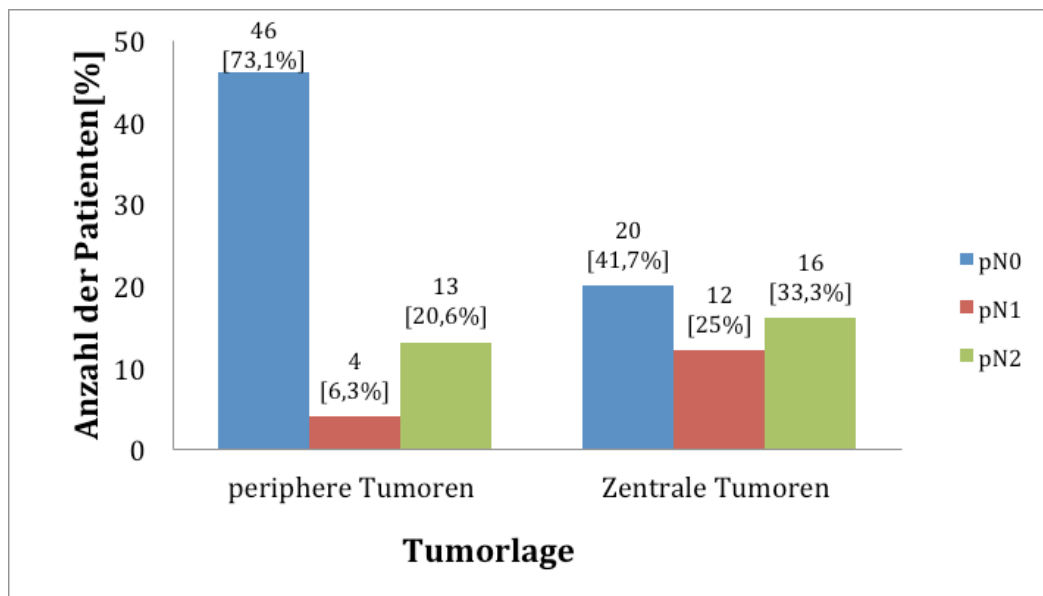


Abbildung 11: pN-Kategorie in Abhängigkeit von der Tumorlage

Bei 24 von 64 Patienten mit Tumoren im Oberlappen (37,5%) und bei 14 von 38 Patienten mit Tumoren im Unterlappen (36,8%) traten LK-Metastasen. Die Beziehung zwischen der Tumorlokalisation und der pN-Kategorie ist in Tabelle 6 detailliert dargestellt.

Tabelle 6: pN-Kategorie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Lappen

Tumorlokalisation (*)	pN0(%)	pN1(%)	pN2(%)	pN1 + pN2 (%)
Rechter Lappen:				
Oberlappen (48)	31 (73,8%)	3 (7,1%)	8 (19,1%)	11 (22,9%)
Mittellappen (3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)
Unterlappen (19)	10 (52,6%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)
Ober-Mittellappen ** (2)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	2 (100%)
Mittel-Unterlappen ** (3)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100%)
Linker Lappen:				
Oberlappen (22)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	7 (31,8%)	13 (59,1%)
Unterlappen (19)	14 (73,7%)	1 (4,5%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)
Ober-Unterlappen ** (1)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0%)

3.5.2 Zusammenhang zwischen histologischem Subtyp und pN-Kategorie

Das Adenokarzinom war mit 54,1% (60 Patienten) der häufigste histologische Typ im Gesamtkollektiv. Bei 21 dieser Patienten (35,0%) waren LK-Metastasen nachweisbar. Von den 41 Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten 20 Patienten (48,8%) LK-Metastasen. Bei vier von sieben Patienten (57,1%) mit neuroendokrinen Karzinomen traten LK-Metastasen auf. Die Häufigkeit des Auftretens einer LK-Metastasierung war in den verschiedenen histologischen Subgruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,16$). Die Beziehung zwischen dem histologischen Subtyp und der pN-Kategorie ist in Tabelle 7 detailliert dargestellt.

*Zahl der Fälle

**Überschreitung der Lappengrenze

Tabelle 7: pN-Kategorie in Abhängigkeit vom histologischem Subtyp im Gesamtkollektiv

Histologischer Subtyp	pN0(%)	pN1(%)	pN2(%)	Gesamt(%)
Adenokarzinom	39 (65%)	6 (10%)	15 (25%)	60 (54,1%)
Plattenepithelkarzinom	21 (51,2%)	8 (19,5%)	12 (29,3%)	41 (36,9%)
Neuroendokrines Karzinom	3 (42,8%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	7 (6,3%)
Mischtyp	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)
Adenosquamöses Karzinom	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)

3.5.3 Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und pN-Kategorie

Tumoren mit mäßigem (G2), und schlechtem Differenzierungsgrad (G3) waren am häufigsten vertreten (siehe Abbildung 12). Von den 14 Patienten mit gut differenzierten Lungenkarzinomen (G1) zeigten drei Patienten (21,4%) LK-Metastasen nachzuweisen. Bei 18 (38,2%) von 47 Patienten mit mäßig differenzierten Lungenkarzinomen (G2) waren die LK befallen. Bei den 42 Patienten mit schlecht differenzierten Lungenkarzinomen (G3) waren bei 47,6% (20 Patienten) LK-Metastasen nachweisbar. Bei den undifferenzierten Lungenkarzinomen (G4) betrug der Anteil mit LK-Metastasen 50% (4 von 8 Patienten). Diese zunehmende Tendenz zum LK-Befall bei abnehmendem Differenzierungsgrad war deutlich sichtbar, aber statistisch nicht signifikant ($p=0,214$).

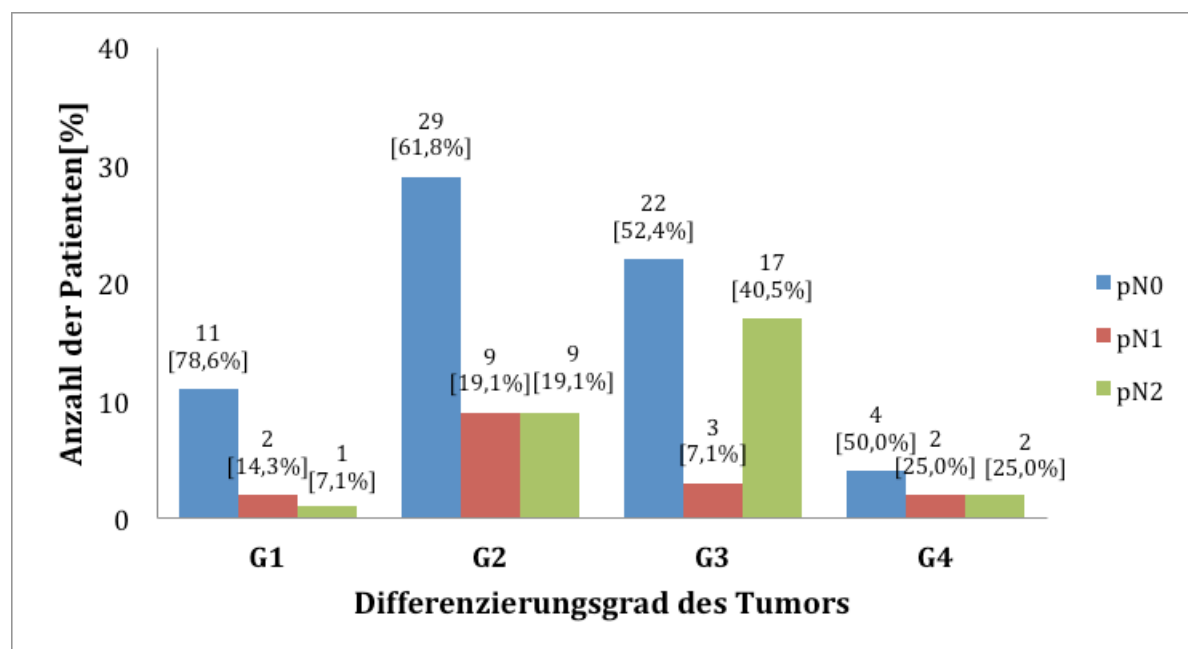


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und pN-Kategorie

3.5.4 Zusammenhang zwischen Tumorgröße, pT-Kategorie und pN-Kategorie

Von den 44 Patienten der pT1-Kategorie zeigten zwölf Patienten (27,3%) LK-Metastasen. Bei den Patienten der pT2-Kategorie betrug der Anteil mit LK-Metastasen 42,2% (19 von 45 Patienten) und bei Patienten der pT3-Kategorie 61,1% (11 von 18 Patienten). Somit war eine signifikante Zunahme der LK-Metastasierung mit zunehmender pT-Kategorie bzw. Tumorgröße zu verzeichnen ($p = 0,038$). Die Beziehung zwischen der pT-Kategorie und der pN-Kategorie ist in Tabelle 8 detailliert dargestellt.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen pT-Kategorie und pN-Kategorie im Gesamtkollektiv (n=111)

pT-Stadium	pN0(%)	pN1(%)	pN2(%)	Gesamt(%)
pT1:				44(100%)
• pT1a	19 (43,2%)	3 (6,8%)	1 (2,3%)	23 (52,3%)
• pT1b	13 (29,6%)	2 (4,6%)	6 (13,6%)	21 (47,7%)
pT2:				45(100%)
• pT2a	19 (42,2%)	6 (13,3%)	8 (17,8%)	33 (76,3%)
• pT2b	7 (15,6%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)	12 (26,7%)
pT3	7 (38,9%)	1 (5,5%)	10 (55,6%)	18 (100%)
pT4	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	4 (100%)

23 (46%) der 50 Patienten mit einer Tumorgröße von 2–4 cm zeigten LK-Metastasen. Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und pN-Kategorie ist ausführlich in Abbildung 13 dargestellt.

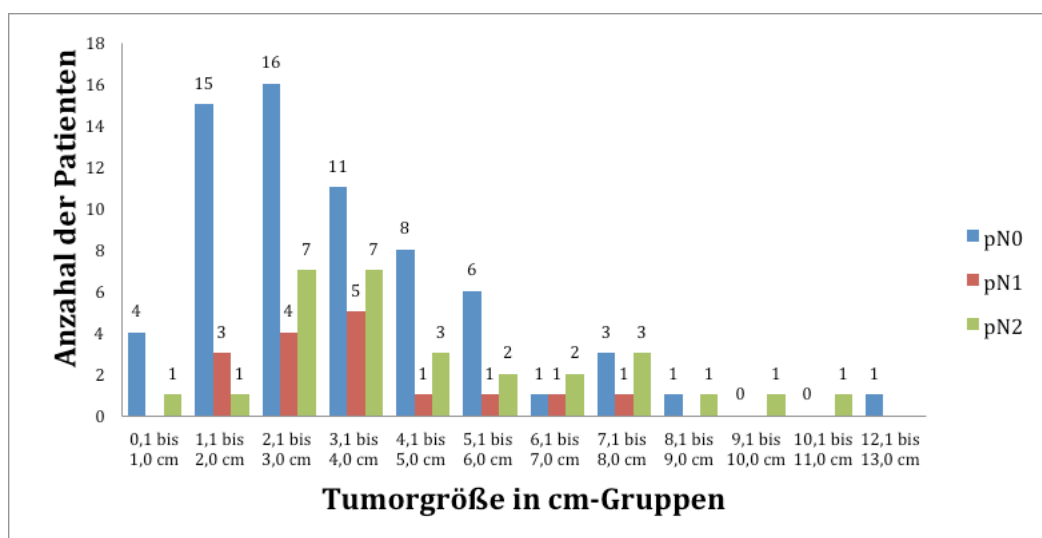


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der klassierten Tumorgröße (cm) und der pN-Kategorie

3.5.5 Kapseldurchbruch der pulmonalen LK in der pN2-Kategorie

Ein potentieller Kapseldurchbruch der pulmonalen LK wurde anhand der abschließenden histologischen Befunde ermittelt. Von 29 Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung (pN2) waren nur fünf Patienten (17,2%) von einem Kapseldurchbruch der pulmonalen LK betroffen.

3.6 LK-Metastasierungsmuster

Da bei den Patienten der vorliegenden Studie nicht in allen Fällen die gesamten ipsilateralen LK-Stationen entfernt wurden, wird in der folgenden Auswertung der Begriff „relative Befallshäufigkeit“ verwendet. Damit wird der prozentuale Anteil der Fälle beschrieben, bei denen an einer Station eine oder mehrere LK-Metastasen gefunden wurden, im Verhältnis zur Zahl der Fälle, bei denen diese Station entfernt wurde. Gründe für die eingeschränkte MLND waren:

1. Das Entfernte Gewebe enthielt keine LK
2. Verzicht auf eine komplette MLND, wenn keine tastbaren LK an der jeweiligen Station zu finden waren, insbesondere bei funktionell schlechter Operabilität
3. Abweichung der intraoperativen LK-Zuordnung vom Mapping-Schema

Die intrapulmonalen und lobulären LK-Stationen (11–14) wurden routinemäßig mit dem Hauptpräparat reseziert. Die Entnahmehäufigkeit beträgt daher immer 100% und wird bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt, aber in den Tabellen dargestellt. Die aortopulmonalen LK-Stationen 5&6 wurden nur bei linksseitigen Tumoren entnommen, daher ist die Häufigkeit der Dissektion bei diesen Stationen relativ gering (11 Fälle, 37,9%). Die aortopulmonalen LK-Stationen 5&6 (Dissektion nur bei linksseitigen Tumoren) sowie die intrapulmonalen und lobulären LK-Stationen (keine eindeutige Zuordnung der LK-Stationen) wurden bei der Analyse der Befallshäufigkeit nicht berücksichtigt, werden aber in den Tabellen dargestellt. Bei den 29 Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung wurden die LK im Bereich der LK-Stationen 4, 7, 10 (26 Fälle, 89,6%) am häufigsten entfernt. Der Anteil der LK-Metastasen in den LK-Stationen 4 und 7 war am größten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung (n=29)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit(%) ²
Station 2	23	79,3	5	21,7
Station 3	4	13,8	0	0
Station 4	26	89,6	15	57,7
Station 5&6	11	37,9	6	54,5
Station 7	26	89,6	14	53,8
Station 8	8	27,6	1	12,5
Station 9	24	82,8	2	8,3
Station 10	26	89,6	7	26,9
Station 11–14	28	100	17	58,6

3.6.1 LK-Befallmuster in Abhängigkeit von der Tumorseite

LK-Metastasierung bei rechtsseitigen Tumoren

Bei allen 18 Patienten (62,1%) mit mediastinaler LK-Metastasierung und rechtseitiger Tumorage wurden die unteren paratrachealen (tracheobronchialen) und die subcarinalen Stationen 4 und 7 entnommen. Mit zwölf von 18 Fällen (66,7%) war die subcarinale Station 7 am häufigsten befallen, gefolgt von der unteren paratracheale Station 4 (11 von 18 Fällen, 61,1%)(siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der mediastinalen LK-Stationen bei Patienten mit rechtseitigen Tumoren (n=18)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ³	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ⁴
Station 2	17	94,4	4	23,5
Station 3	4	22,2	0	0
Station 4	18	100	11	61,1
Station 7	18	100	12	66,7
Station 8	6	33,3	1	16,7
Station 9	13	72,2	1	7,7
Station 10	15	83,3	3	20
Station 11–14	18	100	10	55

1 bezogen auf n=29 Fälle

2 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

3 bezogen auf n= 18 Fälle

4 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

LK-Metastasierung bei linksseitigen Tumoren

Bei allen elf Patienten (37,9%) mit linksseitigen Tumoren und mediastinaler LK-Metastasierung wurden die LK der Station 9 entfernt. Relativ häufig wurden auch die aortopulmonalen Stationen 5&6 (10 Fälle, 90,1%), die Stationen 4 und Station 7 (je 8 Fälle, 72,7%), die Station 2 (6 Fälle, 54,5%) und die Station 8 (2 Fälle, 18,2%) entnommen. Die am häufigsten befallenen Stationen waren die Stationen 4 sowie die Stationen 5&6 (je 4 Fälle von 8, 50%). Die folgende Tabelle 11 zeigt die Entnahmehäufigkeit sowie die relative Befallshäufigkeit der pulmonalen und mediastinalen LK-Stationen bei Patienten mit einem linksseitigen Tumor.

Tabelle 11: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der mediastinalen LK-Stationen bei Patienten mit linksseitigen Tumoren (n=11)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ²
Station 2	6	54,5	1	16,7
Station 3	0	0	0	0
Station 4	8	72,7	4	50
Station 5&6	10	81,8	5	50
Station 7	8	72,7	2	25
Station 8	2	18,2	0	0
Station 9	11	100	1	9,1
Station 10	11	100	4	36,4
Station 11–14	11	100	7	63,6

3.6.2 LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Lappen

Bei der Analyse der Befallshäufigkeit der einzelnen LK-Stationen wurden wiederum die Stationen 11–14 sowie die Stationen 5&6 ausgeklammert.

LK-Metastasierung bei Tumoren im rechten Oberlappen

Bei den acht Patienten (27,6%) mit rechtsseitigen Oberlappentumoren und mediastinalen LK-Metastasen wurden die untere paratracheale Station 4 und die subcarinale Station 7 am häufigsten entfernt (je 8 Fälle, 100%).

Die LK der Station 4 waren am häufigsten befallen (7 von 8 Fälle, 87,5%), gefolgt von der hilären Station 10 (2 von 6 Fälle, 33,3%) (siehe Tabelle 12).

¹ bezogen auf n= 11 Fälle

² bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

Tabelle 12: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im rechten Oberlappen (n=8)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ²
Station 2	7	87,5	2	28,6
Station 3	0	0	0	0
Station 4	8	100	7	87,5
Station 7	8	100	2	25
Station 8	3	37,5	0	0
Station 9	6	75	0	0
Station 10	6	75	2	33,3
Station 11–14	8	100	4	50

LK-Metastasierung bei Tumoren mit Beteiligung des Mittellappens

Bei den fünf Patienten (17,2%) mit Tumoren mit Beteiligung des Mittellappens und mediastinalen LK-Metastasen wurden die Stationen 2, 4, 7, 10 immer entfernt. Eine Metastasierung wurde am häufigsten in Station 7 (5 von 5 Fälle, 100%) befundet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren mit Beteiligung des Mittellappens (n=5)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ³	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ⁴
Station 2	5	100	2	40
Station 3	0	0	0	0
Station 4	5	100	3	60
Station 7	5	100	5	100
Station 8	3	60	1	33,3
Station 9	3	60	0	0
Station 10	5	100	1	20
Station 11–14	5	100	4	80

LK-Metastasierung bei Tumoren im rechten Unterlappen

Bei den fünf Patienten (17,2%) mit mediastinalen LK-Metastasen und Tumoren im rechten Unterlappen wurden die Stationen 2,4,7 am häufigsten entfernt (je 5 Fälle, 100%).

1 bezogen auf n= 8 Fälle

2 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

3 bezogen auf n= 5 Fälle

4 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

LK-Metastasen wurden am häufigsten in Station 7 gefunden (4 von 5 Fälle, 80%), gefolgt von Station 9 (1 von 4 Fälle, 25%) und der Station 4 (1 von 5 Fälle, 20%) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im rechten Unterlappen (n=5)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ²
Station 2	5	100	0	0
Station 3	2	40	0	0
Station 4	5	100	1	20
Station 7	5	100	4	80
Station 8	0	0	0	0
Station 9	4	80	1	25
Station 10	4	80	0	0
Station 11–14	5	100	2	40

LK-Metastasierung bei Tumoren im linken Oberlappen

Bei den sieben Patienten (24,1%) mit mediastinaler LK-Metastasierung und linksseitigen Oberlappentumoren wurden die LK der aortopulmonalen Stationen 5&6, Station 9 und Station 10 am häufigsten disseziert (jeweils 7 Fälle, 100%). LK-Metastasen wurden am häufigsten im Bereich der aortopulmonalen Stationen 5&6 gefunden (4 von 7 Fälle, 57,2), gefolgt von der Station 4 (2 von 5 Fälle, 40%) und der Station 2 (1 von 3 Fälle, 33,3%) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im linken Oberlappen (n=7)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ³	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ⁴
Station 2	3	42,8	1	33,3
Station 3	0	0	0	0
Station 4	5	71,4	2	40
Station 5&6	7	100	4	57,2
Station 7	4	57,1	1	25
Station 8	2	28,6	0	0
Station 9	7	100	0	0
Station 10	7	100	2	28,6
Station 11–14	7	100	4	57,2

1 bezogen auf n= 5 Fälle

2 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

3 bezogen auf n= 7 Fälle

4 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

LK-Metastasierung bei Tumoren im linken Unterlappen

Bei den vier Patienten (13,8%) mit mediastinalen LK-Metastasen und linksseitigen Unterlappentumoren wurden die Stationen 7, 9, 10 am häufigsten entnommen (4 Fälle, 100%). Es folgten die aortopulmonalen Stationen 5&6, Station 4, Station 2 (je 3 Fälle, 75%). Die am häufigsten befallene Station war die Station 10 (2 von 4 Fälle, 50%) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im linken Unterlappen (n=4)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ²
Station 2	3	75	0	0
Station 3	0	0	0	0
Station 4	3	75	1	33,3
Station 5&6	3	75	1	33,3
Station 7	4	100	1	25
Station 8	1	25	0	0
Station 9	4	100	1	25
Station 10	4	100	2	50
Station 11–14	4	100	3	75

3.6.3 LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorumlage (peripher/zentral)

Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung und peripheren Tumoren

13 (44,8%) der 29 Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung litten an einem peripheren Tumor. Bei diesen Patienten wurden die subcarinalen LK der Station 7 am häufigsten entfernt (12 Fälle, 92,3%), gefolgt von den LK der Stationen 4 & 9 (jeweils 11 Fälle, 84,1%), der Station 2 (9 Fälle, 69,2%), der aortopulmonalen Stationen 5&6 (6 Fälle, 46,2%), der Station 8 (3 Fälle, 23,1) und der Station 3 (2 Fälle, 15,4%).

LK-Metastasen fanden sich am häufigsten in Station 7 (8 von 12 Fälle, 66,7%), gefolgt von Station 4 (5 von 11 Fälle, 45,5%) (siehe Tabelle 17).

¹ bezogen auf n= 4Fälle

² bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

Tabelle 17: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung und peripheren Tumoren (n=13)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ²
Station 2	9	69,2	2	22,2
Station 3	2	15,4	0	0
Station 4	11	84,1	5	45,5
Station 5&6	6	38,5	3	50
Station 7	12	92,3	8	66,7
Station 8	3	23,1	1	33,3
Station 9	11	84,1	2	18,2
Station 10	11	84,1	3	27,3
Station 11–14	13	100	6	46,2

Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung und zentralen Tumoren

Bei den 16 Patienten (55,2%) mit zentralen Tumoren und mediastinaler LK-Metastasierung wurden die Stationen 2, 4, 7, 9 und 10 in fast allen Fällen entfernt. Es folgten die Stationen 5&6 und 8 (jeweils 5 Fälle, 31,25%) und die Station 3 (2 Fälle, 12,5%). Die am häufigsten befallene Station bei diesen Patienten waren die Station 4 (10 von 15 Fälle, 66,7%), gefolgt von Station 7 (6 von 14 Fälle, 42,9%), die Station 10 (4 von 15 Fälle, 26,7%) und die Station 2 (3 von 14 Fälle, 21,4%) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung und zentralen Tumoren (n=16)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit Dissektion (%) ³	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ⁴
Station 2	14	87,5	3	21,4
Station 3	2	12,5	0	0
Station 4	15	93,75	10	66,7
Station 5&6	5	31,25	3	60
Station 7	14	87,5	6	42,9
Station 8	5	31,25	0	0
Station 9	13	81,25	0	0
Station 10	15	93,75	4	26,7
Station 11–14	16	100	11	68,75

1 bezogen auf n= 13 Fälle

2 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

3 bezogen auf n= 16 Fälle

4 bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

3.7 LK-Metastasierung bei Patienten mit Skip-Phänomen (pN1-,pN2+)

Mit dem Begriff Skip-Phänomen wird das Vorhandensein mediastinaler LK-Metastasen mit Überspringen der pulmonalen (intrapulmonal und bronchopulmonal) LK-Stationen 10–14 (N1) bezeichnet. Bei elf von 29 Patienten mit mediastinalen LK-Metastasen (37,9%) konnte ein Skip-Phänomen detektiert werden. Bei den Patienten mit Skipping wurde die untere paratracheale Station 4 und die subcarinale Station 7 am häufigsten entfernt (jeweils 10 Fälle, 90,9%).

LK-Metastasen wurden am häufigsten im Bereich der Station 4 (5 von 10 Fälle, 50%) gefunden, gefolgt von der Station 7 (4 von 10 Fälle, 40%). Die folgende Tabelle 19 stellt die Entnahmehäufigkeit sowie die relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei den Patienten mit Skip-Phänomen dar.

Tabelle 19: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Skip-Phänomen (n=11)

LK-Station	Anzahl der Fälle mit Dissektion	Anteil der Fälle mit (%) ¹	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Befallshäufigkeit (%) ²
Station 2	8	72,7	1	12,5
Station 3	2	18,2	0	0
Station 4	10	90,9	5	50
Station 5&6	3	18,2	2	66,6
Station 7	10	90,9	4	40
Station 8	3	27,3	0	0
Station 9	8	72,7	2	25
Station 10	9	81,8	0	0
Station 11–14	11	100	0	0

3.7.1 Zusammenhang zwischen Tumorseite, Tumorlage und Skip-Phänomen

Bei den elf Patienten mit Skip-Phänomen lagen die Tumoren bei sieben Patienten (63,6%) innerhalb der rechten Lunge und bei vier Patienten (36,4%) innerhalb der linken Lunge. Sieben Patienten (63,6%) litten an einem peripheren Tumor und vier Patienten (36,4%) an einem zentralen Tumor erkrankt. Bei sieben Patienten (63,6%) war der Tumor im Oberlappenbereich

¹ bezogen auf n= 11 Fälle

² bezogen auf Anzahl der Fälle mit Dissektion (Spalte 2)

und bei vier Patienten (36,4%) im Bereich des Unterlappens lokalisiert. Die Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Tumorseiten, zwischen der peripheren/zentralen Lage und zwischen der Lage im Bereich des Ober- und Unterlappens waren nicht signifikant ($p=0,366$).

Die folgende Abbildung 14 zeigt den Zusammenhang zwischen Tumorlage und der Häufigkeit des Skip-Phänomens.

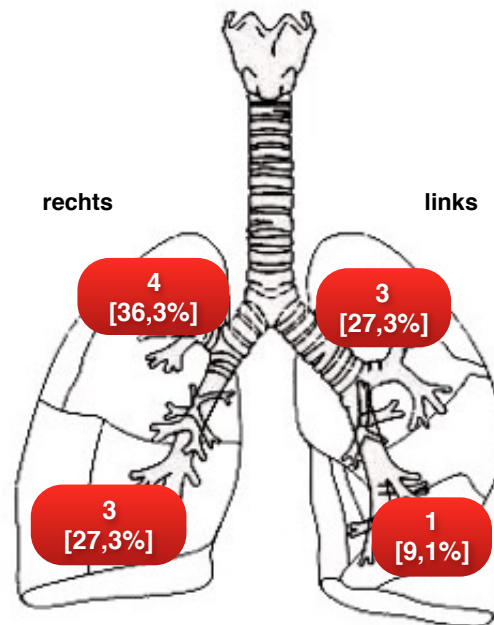


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation im Lappen und Skip-Phänomen $n=11$

Bei den Patienten mit Tumoren im rechten Oberlappen und Skipping war die Station 4 die am häufigsten befallene Station, bei den Patienten mit Befall des rechten Unterlappens und Skipping war die Station 7 am häufigsten betroffen (siehe Abbildung 15). Die aortopulmonalen Stationen 5&6 waren die häufigsten befallenen Stationen in der Patientengruppe mit Tumoren im linken Oberlappen und Skip-Phänomen. Bei den Tumoren im Mittellappen und Mittellappenbeteiligung trat kein Skip-Phänomen auf. Bei den Tumoren im linken Unterlappen fand sich ein Skipping nur bei einem Patienten in Station 4. Die Abbildung 15 zeigt die Beziehung zwischen Tumorlokalisation im Lappen und dem Auftreten eines Skip-Phänomens.

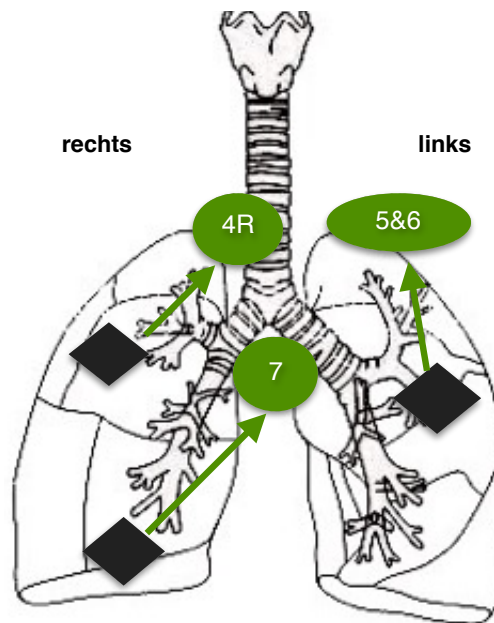


Abbildung 15: Die am häufigsten befallenen mediastinalen LK-Stationen in Zusammenhang von der Tumorlokalisation im Lappen und Skipping. Der Rhombus zeigt die Tumorlokalisation im Lappen

3.7.2 Zusammenhang zwischen histologischer Typisierung, Differenzierungsgrad und Skip-Phänomen

Von den elf Patienten mit Skip-Phänomen litten sechs Patienten (54,5%) an einem Adenokarzinom und vier Patienten (36,4%) an einem Plattenepithelkarzinom. Lediglich ein Patient (9,1%) wies ein großzelliges neuroendokrines Karzinom auf. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Tumortyp und dem Auftreten eines Skip-Phänomens ($p=0,178$).

Die meisten Karzinome bei den Patienten mit Skip-Phänomen waren schlecht differenziert (G3). Die gut differenzierten Tumoren zeigten in keinem Fall ein positives Skip-Phänomen. Der Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und dem Auftreten eines Skip-Phänomens war signifikant ($p=0,02$). Die folgende Abbildung 16 zeigt die Beziehung zwischen Differenzierungsgrad des Tumors und dem Auftreten eines Skip-Phänomens.

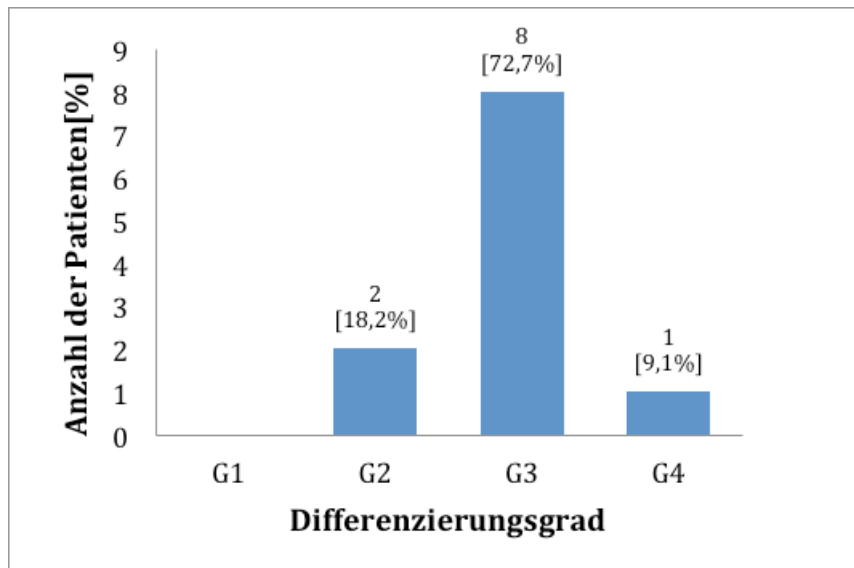


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Skip-Phänomen (n=11)

3.7.3 Zusammenhang zwischen Tumorgroße (pT-Stadium) und Skip-Phänomen

Von den elf Patienten mit Skip-Phänomen befanden sich vier Patienten (36,4%) im pT1-Stadium und drei Patienten im pT2-Stadium (27,3%). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Auftreten eines Skip-Phänomens ($p=0,631$). Die Häufigkeit des Auftretens eines Skip-Phänomens in Abhängigkeit vom pT-Stadium wird in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen pT-Stadium und Skip-Phänomen (n=11)

pT-Stadium	Skip-Phänomen (%)
pT1	4 (36,4%)
• pT1a	1 (9,1%)
• pT1b	3 (27,3%)
pT2	3 (27,3%)
• pT2a	2 (18,2%)
• pT2b	1 (9,1%)
pT3	3 (27,3%)
pT4	1 (9,1%)

4. Diskussion

4.1 Methodenkritik

Bei der Auswertung der Daten sollte berücksichtigt werden, dass es sich um eine retrospektive Analyse mit den entsprechenden Nachteilen handelt.

Darüber hinaus wurden nicht bei allen Patienten alle ipsilateralen LK-Stationen entfernt. Die Gründe dafür waren:

- Intraoperativ fanden sich keine eruierbaren Lymph-Fettgewebe bzw. keine tastbaren oder sichtbaren LK-Metastasen.
- Die archivierten Befunde waren teilweise unvollständig bzw. ungenau. Letzteres bezog sich insbesondere auf die exakte Zuordnung der LK zu den LK-Stationen.
- Das intraoperativ entfernte Gewebe enthielt teilweise keine LK.

Im Gesamtkollektiv wurden die LK im Bereich der aortopulmonalen Stationen anhand der intraoperativen Zuordnung zusammengefasst. Die intrapulmonalen und lobulären Stationen 11–14 wurden mit dem Hauptpräparat disseziert und zusammengefasst. Eine Differenzierung dieser LK-Stationen erfolgte in der pathologischen Aufarbeitung nicht.

4.2 Allgemeine Patientendaten

4.2.1 Alter

Die Patienten im Gesamtkollektiv waren zwischen 39 und 82 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei $65,8 \pm 9,2$ Jahren. Das Durchschnittsalter der Männer betrug $65,9 \pm 9,7$ Jahre, das der Frauen $65,6 \pm 10,2$ Jahre.

Die Altersverteilung der Patienten ist mit den aktuellen internationalen Literaturangaben vergleichbar. In einer Untersuchung von Kotoulas et al. [32] in Griechenland, waren die Patienten zwischen 20 und 84 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von $62,5 \pm 9,1$ Jahren. In der Studie von Riquet et al. [59] lag das Durchschnittsalter bei $61,3 \pm 10,4$ Jahre. In einer japanischen Studie [70] mit Patienten von 26 bis 89 Jahren betrug das mittlere Alter $63,8 \pm 10,0$ Jahre.

4.2.2 Geschlechtsverhältnis

In die vorliegende Untersuchung wurden 81,1% Männer und 18,9% Frauen eingeschlossen. Das Geschlechtsverhältnis betrug somit 4,3 zu 1. Eine ähnliche Geschlechtsverteilung wurde auch in anderen europäischen Studien gefunden.

In der Studie von Schinkel et al. [64] waren 81% der Patienten Männer und 19% Frauen. Bei Riquet et al. [59] lag das Geschlechtsverhältnis bei 3,1 zu 1 (75,2% Männer, 24,8% Frauen). Im asiatischen Raum und in den Vereinigten Staaten war der Anteil der betroffenen Frauen größer. In japanischen Studien betrug das Geschlechtsverhältnis 1,4 zu 1 (58% Männer, 42% Frauen) [70] bzw. 1,6 zu 1 (60,1% Männer, 39,1% Frauen) [7]. In einer US-amerikanischen Studie [21] lag der Anteil der Frauen bei 47%, was einem Geschlechtsverhältnis von 1,2 zu 1 (Männer zu Frauen) entspricht.

Dies könnte mit der Abnahme des bekannten karzinogenen Nikotinkonsums bei Männern und gegenseitlich dem stabilen bzw. dezent steigenden Nikotinkonsum bei Frauen zu erklären sein [12, 17].

4.3 Tumorklassifizierung

4.3.1 Histologische Typisierung und Differenzierungsgrad

Der häufigste histologische NSCLC-Typ in der vorliegenden Arbeit waren Adenokarzinome (54,1%), gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (36,9%). Diese Verteilung spiegelt die aktuelle internationale Studienlage wider. Generell ist in den letzten Jahren eine Zunahme der Adenokarzinome im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen, insbesondere bei Männern zu verzeichnen. Im Zeitraum von 1980–2000 stieg der Anteil der Adenokarzinome in den USA und Europa auf über 50% und der Anteil der Plattenepithelkarzinome fiel auf ca. 30% ab [12].

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2015 [59] betrug der Anteil der Adenokarzinome 56,5%. Daneben gab es 32,5% Plattenepithelkarzinome und 11% andere Typen.

Auch in Japan betrug der Anteil der Adenokarzinome in einer retrospektiven Analyse des japanischen Registers 63.3% und der der Plattenepithelkarzinome 28.4% [3].

Bei einer Untersuchung aus dem Jahr 1990 von Konietzko et al. lag der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei 64% und der der Adenokarzinome bei 23% [31].

Da die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms mit dem Nikotinkonsum korreliert, könnte diese fallende Inzidenzrate des Plattenepithelkarzinoms im Rahmen der Abnahme des Nikotinkonsums, insbesondere in Europa und den vereinigten Staaten, erklärt werden [12]. Die mäßig und schlecht differenzierten Tumoren (G2 42,3%, G3 37,8%) machten den Großteil der Tumoren in unserer vorliegenden Studie aus.

Diese Verteilung ist vergleichbar mit der Situation in anderen Studien. Bei Passlick et al. [52] waren die gut und mäßig differenzierten Tumoren (G1, G2) mit 50,4% anteilig vertreten und

der Anteil der schlecht differenzierten Tumoren (G3) betrug 35,2%. In einer retrospektiven Studie von Ichinose et al. [24] zeigten 18,2% der Tumoren eine gute (G1) und 80,2% der Tumoren eine mäßige bis schlechte (G2, G3) Differenzierung.

4.3.2 Tumorlage

zentrale und periphere Tumorlage

In der vorliegenden Untersuchung lagen 56,8% der Tumoren peripher und 43,2% der Tumoren zentral. In der Literatur finden sich kaum Untersuchungen zu dieser Thematik.

Die Angaben von Kavale et al. [35] mit 45,1% zentralen und 54,1% peripheren Tumoren entsprechen weitgehend den vorliegenden Ergebnissen.

Tumorseite und Tumorlokalisation im Lappen

In der vorliegenden Untersuchung befanden sich 62,2% der Tumoren im Bereich der rechten Lunge und 37,8% im Bereich der linken Lunge. Am häufigsten waren die Oberlappen (57,6%) von einem Tumor betroffen. 37,8% aller Tumoren lagen im rechtsseitigen Oberlappen. Damit war diese Lappen der am häufigsten betroffene Lappen im Gesamtkollektiv.

Die Arbeit von Riquet et al. [59] zeigte vergleichbare Zahlen. Dort waren 58,2% der Tumoren in der rechten Lunge und 41,8% in der linken Lunge lokalisiert. 60,2% der Tumoren befanden sich in den beiden Oberlappen, Auch hier war der rechte Oberlappen am häufigsten befallen (34,5%). Zahlreiche internationale Studien zeigen eine vergleichbare Verteilung [1, 6, 32, 63, 69].

4.3.3 Tumorgröße

Die meisten Tumoren in der vorliegenden Studie waren zwischen 2 und 4 cm groß (45%). 45,9% der Tumoren waren ≤ 3 cm. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug $3,84 \pm 2,28$ cm (Median 3,2 cm). Der kleinste Tumor war 0,6 cm und der größte 12,5 cm.

Diese Angaben sind vergleichbar mit den Daten in der Literatur. In der Studie von Kudo et al. [34] waren 48,3% aller Tumoren ≤ 3 cm bei einer medianen Größe von 2,9 cm (0,4 cm bis 15 cm). Die durchschnittliche Tumorgröße in der Studie von Riquet et al. [59] betrug $3,56 \pm 2,02$ cm, 38,3% der Tumoren waren ≤ 3 cm groß.

4.3.4 postoperative pN-Kategorie und Stadiengruppierung

In der vorliegenden Untersuchung zeigten 59,5% der Patienten keine LK-Metastasen (pN0). Pulmonale Metastasen (pN1) wurden bei 14,4% der Patienten und mediastinale LK-Metastasen (pN2) bei 26,1% der Patienten nachgewiesen.

In der Literatur findet sich in vielen Studien eine vergleichbare Daten. Bei Izbicki et al. [25] betrugen die Anteile pN0 56,6%, pN1 15,5% und pN2 27,9% und bei Kubuschok et al. [33] pN0 56%, pN1 20% und pN2 24%. In der Arbeit von Riquet et al. [59] waren dagegen Patienten mit einem pN1 und pN2-Stadium (pN1 13,1%, pN2 16,1%) seltener vertreten. Auch asiatische und US-amerikanische Studien zeigen eine ähnliche Daten [39, 63, 69]. In allen oben erwähnten Studien waren Patienten mit mediastinalen LK-Metastasen (pN2) generell häufiger als Patienten mit ausschließlich pulmonalen Metastasen (pN1).

In der Literatur gibt es aber auch vereinzelte Studien, in denen Patienten mit ausschließlich pulmonalen LK-Metastasen (pN1) häufiger vorkommen als Patienten mit zusätzlichen mediastinalen LK-Metastasen (pN2) [66, 70]. Bei einem Vergleich mit diesen Studien sollte berücksichtigt werden, dass die LK-Schemata unterschiedlich waren, was zu unterschiedlichen LK-Zuordnungen und N-Kategorien führt.

Patienten mit pulmonalen LK-Metastasen (pN1) haben im Vergleich zu Patienten mit mediastinalen LK-Metastasen eine bessere Prognose [1, 56].

Fast die Hälfte der Patienten befand sich postoperativ im Stadium IA und IB (45%). Bei 24,3% der Patienten wurde ein Stadium II (IIA 14,9%, IIB 9,9%) klassifiziert und bei 27% der Patienten ein Stadium III (Stadium IIIA 25,2%). Nur bei einem Tumor bereits im Stadium IV (3,6%).

Bei den Patienten im Stadium IV wurde bei zwei Patienten eine isolierte Hirnmetastase nachgewiesen, die bereits vor der Operation im Gesunden neurochirurgisch entfernt wurde. Hierbei handelte es sich um zwei individuelle Entscheidungen des interdisziplinären Tumor-Boards. Bei den anderen beiden Patienten fiel intraoperativ ein verdächtiger Pleura-Erguss auf, der postoperativ, als maligne bewertet wurde. Diese Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, weil eine onkologische Resektion des Primärtumors mit MLND durchgeführt worden war. Die Stadienverteilung wurde nach der TNM-Klassifikation von 2010 (7. Auflage) vorgenommen. Viele Studien basieren auf älteren TNM-Klassifikationen, sodass die Daten aus diesen Studien nur eingeschränkt mit den vorliegenden Daten zu vergleichen sind.

In der Arbeit von Kudo et al.* [34] befanden sich postoperativ 70,1% der Patienten im Stadium I (IA 40,9%, IB 29,2%), 17,1% im Stadium II (IIA 12,5%, IIB 5,0%) und 10,8 % im Stadium IIIA. Darling et al.* [11] zeigten bei 525 Patienten eine ähnliche pathologische Stadienverteilung (Stadium I 81,3%, Stadium II 12,4% und Stadium III 6,3% (IIIA 4,2%). In der Studie von Taylor et al.* [66] befanden sich 62,1% der Patienten im Stadium I, 29,1% im Stadium II und 8,8% im Stadium IIIA. Allerdings ist zu erwähnen, dass bei dieser Studie nur Patienten mit R0-Resektion berücksichtigt wurden.

Im Vergleich zu unseren Daten war der Anteil der Patienten im Stadium III geringer als der Anteil der Patienten im Stadium II. Dies könnte an den unterschiedlichen LK-Schemata liegen, die wiederum zu unterschiedlichen pN-Kategorien und infolgedessen zu unterschiedlichen Tumorstadien führen. Ebenfalls waren die Einschlusskriterien der erwähnten Studien unterschiedlich (z.B. bei Taylor et al [66]).

4.3.5 Chirurgisches Verfahren und R-Kategorie

In der vorliegenden Untersuchung war die Lobektomie mit systematischer Lymphadenektomie der häufigste chirurgische Eingriff (77,5%). Auch in internationalen Studien stellt die Lobektomie mit systematischer Lymphadenektomie die bevorzugte chirurgische Methode dar (Izbicki et al. [26] (74,4%), Riquet et al. [58] 74,9%, Verhagen et al. [68] 84%, Taylor et al. [66] 77,5%, Wei et al. [70] 86,4%). Nach den deutschen Leitlinien für Thoraxchirurgie gilt die Lobektomie mit MLND die chirurgische Standardtherapie des NSCLC [53].

Bei der Mehrheit der Patienten (93,0%) wurde eine R0-Resektion erreicht, bei 6,3% waren die Resektionsränder mikroskopisch befallen (R1). Die Mehrheit der Patienten mit R1-2-Situation zeigten eine pT3-4-Kategorie sowie eine zentrale Tumorumlage (6 Fälle von 8, 75%), was die postoperative R1-Situation erklären könnte.

Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Daten von Dienemann et al. [14], bei denen in 6,2% der Fälle mikroskopisch befallene Tumorränder an unterschiedlichen Stellen (Bronchus, Arteria pulmonales, Thoraxwand) detektiert wurden. Wei et al. [70] erzielten bei 94,3% der Patienten tumorfreie Resektionsränder (R0-Situation), bei 5,7 % der Patienten waren die Resektionsränder befallen (R1-Situation).

Eine R1-Resektion ist mit einer niedrigen Langzeitprognose und einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet [14].

* basiert auf die 7. Auflage der TNM-Klassifikation 2010

4.4 LK-Metastasierung

4.4.1 Anzahl der dissezierten und befallenen LK und LK-Stationen

In der vorliegenden Untersuchung wurden im Mittel $27,6 \pm 11,1$ LK pro Patient entfernt, davon waren $19,8 \pm 9,3$ mediastinale LK. Im Bereich der hilären und mediastinalen Stationen betrug die Anzahl der entfernten LK durchschnittlich $23,1 \pm 10,2$ pro Patient (Median 23 LK, min 6 LK, max 53 LK), sodass ein akkurates N0-Staging nach den Empfehlungen der europäischen Leitlinien vorgenommen werden konnte [36].

Mit $29,6 \pm 11,5$ LK war die durchschnittliche Anzahl der entfernten LK in der Studie von Lee et al. [39] mit den vorliegenden Daten vergleichbar, allerdings lag die durchschnittliche Anzahl der befallenen LK ($4,4 \pm 5,0$) höher. In der Arbeit von Riquet et al. [58] wurden durchschnittlich weniger LK entfernt ($17,4 \pm 7,3$ LK pro Patient, $10,7 \pm 5,6$ mediastinale LK pro Patient).

In der vorliegenden Studie betrug die Zahl der dissezierten mediastinalen LK-Stationen durchschnittlich $4,4 \pm 1,53$ pro Patient.

Auch diese Werte sind mit Literaturangaben vergleichbar. Schinkel et al. [64] dissezierten durchschnittlich 4,7 mediastinale LK-Stationen pro Patient. Bei Luzzi et al. [42] betrug der Medianwert der entfernten mediastinalen LK-Stationen pro Patient 4, wobei nur Patienten der N2-Kategorie untersucht wurden.

Bei 62,1% der Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung war nur eine einzelne mediastinale LK-Station (Single-Station-Disease) befallen.

Bei Riquet et al. [58] zeigten 70,8% der Patienten mit mediastinalen LK-Metastasen (pN2) eine Single-Station-Disease und bei Watanabe et al. [69] 47% der Patienten. Eine Single-Station-Disease wird von vielen Autoren als ein günstiger Prognosefaktor beschrieben [1, 58].

4.4.2 Lymphgefäßinvasion (L1-Kategorie)

In der vorliegenden Untersuchung gehörten 19,8% der Fälle in die L0-Kategorie und 80,2% der Fälle in die L1-Kategorie. Bei allen Patienten mit LK-Metastasen (pN1 und pN2) war eine Lymphgefäßinvasion nachweisbar (L1-Kategorie, 100%).

Zu dieser Thematik finden sich derzeit in der Literatur wenige Studien. Kudo et al. [34] wiesen bei 82,9% der Patienten mit LK-Metastasen eine L1-Kategoriezugehörigkeit nach. In der Arbeit von Saeteng et al. [63] fielen 53,3% der Patienten in die L0-Kategorie und 46,7% der Patienten in die L1-Kategorie. Bei dieser Studie wurden 92,6% der Fälle mit LK-Metastasen

der L1-Kategorie zugeordnet. Alle Studien belegen die Neigung zur pulmonalen und mediastinalen LK-Metastasierung bei Patienten mit intratumoraler Invasion der Lymphgefäße. Eine Zugehörigkeit zur L1-Kategorie wird von vielen Autoren auch bei fehlenden LK-Metastasen als ungünstiger Faktor für das Gesamt-Überleben und für die Entstehung von Fernmetastasen angesehen [21].

Diese Ergebnisse stützen den Ansatz, eine adjuvanten Therapie bei Tumoren der L1-Kategorie ohne LK-Metastasen oder bei Tumoren unbekannter pN-Kategorie (pNx) und L1-Kategorie durchzuführen. Dazu zählen beispielsweise Patienten mit limitierter Resektion der NSCLC ohne lokale oder mediastinale Lymphadenektomie. Die L1-Kategorie zählt als prädikativer Faktor für die pulmonale und mediastinale Lymphknotenmetastasierung, sodass bei den Tumoren der L1-Kategorie unabhängig von der Tumorgöße eine vollständige Entfernung der pulmonalen und mediastinalen Lymphknoten gewährleistet werden sollte.

4.4.3 Potentielle Einflussgrößen der LK-Metastasierung

Bei den Patienten mit LK-Metastasen (pN+) zeigte die zentrale Tumorlage eine signifikant höhere Neigung zur LK-Metastasierung, als bei den Patienten mit peripherer Tumorlage (62,3% vs. 37,7%).

Libschitz et al [41] dagegen fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tumorlokalisationen bezüglich der LK-Metastasierungshäufigkeit (pN1,pN2; zentral: 46,3%, peripher: 53,7%). Allerdings war die Definition der Tumorlage ungenau. Wenn der Tumor in den äußeren zwei Dritteln der Lunge lag, wurde von einem peripheren Tumor ausgegangen.

Da der Benefit der MLND für ein akkurates Staging und zur Vermeidung von lokalen Rezidiven beim NSCLC unstrittig ist, wird der Stellenwert der MLND im Bezug auf das Gesamt-Überleben kontrovers diskutiert [44].

Die vorliegenden Ergebnisse belegen bei zentralen Tumoren unabhängig von der Tumorgöße eine signifikante Neigung zur LK-Metastasierung (pN+) und besonders zur pulmonalen LK-Metastasierung (pN1)*. Daher sollte bei den Tumoren mit einer zentralen Tumorlage im Sinne einer besseren Tumorlokalkontrolle bzw. Prognose eine möglichst vollständige Entfernung der pulmonalen LK angestrebt werden.

Zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen bestand kein signifikanter Unterschied bei der Metastasierungshäufigkeit (N1: 50,0% vs. 37,5%, N2: 41,4% vs. 51,7%).

* 75% der Patienten mit Tumoren der pN1-Kategorie zeigten eine zentrale Tumorlage

Undifferenzierte Tumoren (G4, 50%) zeigten eine höhere Tendenz zur LK-Metastasierung als schlecht differenzierte Tumoren (G3, 47,6 %) und mäßig differenzierte Tumoren (G2, 38,2%). Bei den gut differenzierten Tumoren (G1, 21,4 %) wurden am seltensten LK-Metastasen gefunden.

Die vorliegenden Daten belegen eine deutliche, wenn auch nicht signifikant größere Neigung zur LK-Metastasierung bei einer Abnahme der Differenzierung der Tumorzellen unabhängig von der Tumorgroße. Deshalb bietet die Lobektomie mit systemtaischer mediastinaler Lymphadenektomie auch bei den kleinen (T1-Kategorie) und schlecht bzw. undifferenzierten Tumoren eine sichere Methode, um eine bessere Lokalkontrolle des Tumors sowie ein akkurates Staging zu erreichen. Deshalb sollte diese auch bei diesen Tumoren beachtet werden.

Chung et al. [9] ermittelten eine ähnliche Beziehung zwischen der LK-Metastasierung und der histologischen Typisierung (Plattenepithelkarzinom 36% vs. Adenokarzinom 26%) bzw. dem Differenzierungsgrad (G3 57,6% vs. G2 27,3%). Bei dieser Studie wurden aber nur Patienten der pN1- und pN2-Kategorie ausgewertet. Zahlreiche Studien belegen, dass die Tendenz zur Metastasierung bei Patienten der pN2-Kategorie unabhängig von der histologischen Typisierung ist (Watanabe et al. [69]: Plattenepithelkarzinom 42,7% vs. Adenokarzinom 44,5%; Riquet et al. [56]: Plattenepithelkarzinom 42,1% vs. Adenokarzinom 38,7%; Kotoulas et al. [32]: Plattenepithelkarzinom 22,1% vs. Adenokarzinom 25,9%).

In der vorliegenden Arbeit zeigten 11,4% der Tumoren der pT1-Kategorie pulmonale LK-Metastasen (pN1) und 15,9% mediastinale LK-Metastasen (pN2). Bei den Tumoren der pT2-Kategorie gehörten 17,7% in die pN1-Kategorie und 24,5% in die pN2-Kategorie. Bei den Tumoren der pT3-Kategorie waren 5,5% (pN1) und 55,6% (pN2) betroffen. Insgesamt ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der pT-Kategorie und der LK-Metastasierung.

Die Daten der vorliegenden Untersuchungen bestätigen damit die bereits vorhandenen Daten in der Literatur [2, 64].

In unserer Studie war lediglich bei 17,1% der Patienten mit mediastinalen LK-Metastasen ein Kapseldurchbruch der pulmonalen LK nachweisbar. Ein Kapseldurchbruch der pulmonalen LK ist demnach als prädikativer Faktor für eine mediastinale LK-Metastasierung ungeeignet. Weiter Studien zu dieser Thematik waren nicht auffindbar. Zur Evaluierung der vorliegenden Ergebnisse sind weitere prospektive, randomisierte Studien erforderlich.

Zusammengefasst scheinen eine zentrale Tumorlage, eine zunehmende Tumorgroße, ein abnehmender Differenzierungsgrad sowie die Zugehörigkeit zur L1-Kategorie die Tendenz zur LK-Metastasierung zu erhöhen und damit potentiell als prädikative Faktoren geeignet zu sein.

Allerdings zeigten auch 11,4% der kleinen Tumoren (≤ 3 cm) pulmonale LK-Metastasen (pN1) und 15,8% mediastinale LK-Metastasen (pN2), dabei trat in vier Fällen (57,1%) ein Skipping auf.

Auch bei den kleinen Tumoren (T1a,T1b) und bereits erwähnten prädikativen Faktoren zur LK-Metastasierung sollte eine sichere und vollständige Entfernung der pulmonalen und mediastinalen LK gewährleistet werden.

In den aktuellen Literaturangaben wurde die anatomische Segmentresektion bei den kleinen peripheren Tumoren als suffiziente onkologische Therapie beschrieben. Allerdings wurde bei diesem chirurgischen Vorgehen eine pN0-Kategorie als Voraussetzung beschrieben [15, 65].

Inwieweit können die limitierten Resektion i.S. einer atypischen Resektion oder anatomischen Segmentektomie dies garantieren können, muss in weiterführenden Studien ermittelt werden.

In dem Zusammenhang bleibt, unserer Meinung nach die Standardtherapie, i.S. einer Lobektomie mit systematischer MLND auch bei den T1-Tumoren, und hier insbesondere bei den bereits erwähnten prädikativen Parametern, die sicherste Therapiemaßnahmen, um ein akkurates Staging und eine individuelle Planung passender adjuvanter Therapiemaßnahmen zu etablieren

4.5 Metastasierungsmuster

Da nicht bei jedem Patienten alle ipsilateralen LK-Stationen entfernt wurden (siehe Abschnitt 3.6), wurde in der vorliegenden Studie die relative Befallshäufigkeit (Verhältnis zwischen Entnahme- und Befallshäufigkeit) an den einzelnen LK-Stationen analysiert. In die Analyse werden deshalb nur LK-Stationen einbezogen, die bei mindestens 50% der Fälle entfernt wurden.

Die intrapulmonalen und lobulären LK-Stationen (Station 11–14) wurden in den Tabellen und Abbildungen dargestellt, bei der Auswertung der Daten jedoch ausgeschlossen.

4.5.1 Einfluss der Tumorseite und Tumorlokalisation im Lappen auf das LK-Metastasierungsmuster

Bei den Patienten der pN2-Kategorie waren die mediastinalen LK-Stationen 4 und 7 am häufigsten befallen (57,7% bzw. 53,8%), wobei die Stationen 5&6 aus den in Abschnitt 3.6 erwähnten Gründen ausgeschlossen wurden.

Bei den rechtsseitigen Tumoren waren die mediastinalen LK-Stationen 7 und 4 (66,7% bzw. 61,1%) und bei den linksseitigen Tumoren die mediastinalen LK-Stationen 4 und 5&6 (jeweils 50%) am häufigsten befallen.

Auch Riquet et al. [59] fanden ein ähnliches Befallsmuster. Insgesamt (beide Seiten) waren die LK-Stationen 4 (56,6%) und 7 (37,1%) am häufigsten befallen. Bei rechtsseitigen Tumoren traf dies auf die LK-Stationen 4 und 7 (56,6% bzw. 41,5%) zu und bei linksseitigen Tumoren auf die LK-Stationen 5&6 (51,9%) und 4 und 7 (jeweils 31,5%) zu.

In der japanischen Studie von Asamura et al. [1] waren die LK-Stationen 3 und 7 (48,8% vs. 34,9%) insgesamt (rechte und linke Lunge) und in der rechten Lunge (70,8% vs. 36,9%) am häufigsten befallen. Bei den linksseitigen Tumoren waren die LK-Stationen 5&6 (52,4%) sowie die LK-Stationen 4 und 7 (jeweils 31,7%) am häufigsten betroffen.

In der Analyse von Watanabe et al. [69] waren insgesamt und bei den rechtsseitigen Tumoren die LK-Stationen 3 und 7 am häufigsten befallen. Bei den linksseitigen Tumoren war die Station 5 am häufigsten betroffen, gefolgt von den LK-Stationen 3 und 7. Bei den Analysen von Asamura et al. und Watanabe et al. erfolgte die Einteilung der LK-Stationen nach dem Naruke-Schema.

Die Daten zur relativen Befallshäufigkeit werden in der folgenden Tabelle 21 zusammengefasst. Die Primärtumoren mit Beteiligung des Mittellappens wurden aufgrund der niedrigen Fallzahlen zusammengefasst.

Tabelle 21: Relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, Zusammenfassung der Ergebnisse von Kapitel 3.6.2

	LK-Station									
	n	#2	#3	#4	#5&6	#7	#8	#9	#10	#11–14
Oberlappen rechts	8	28,6%	–	87,5%	–	25,0%	–	0,0%	33,3%	50,0%
alle Fälle mit Mittellappen-Beteiligung	5	40%	–	60,0%	–	100%	33,3%	0,0%	20,0%	80,0%
Unterlappen rechts	5	0,0%	0,0%	20,0%	–	80,0%	–	25%	0,0%	40,0%
Oberlappen links	7	–	–	40,0%	57,2%	25,0%	–	0,0%	28,6%	57,2%
Unterlappen links	4	0,0%	–	25,0%	25,0%	25,0%	–	25,0%	50,0%	75,0%

Bei den Patienten mit Tumoren im rechten Oberlappen der pN2-Kategorie wurden am häufigsten LK-Metastasen in den pulmonalen-lobulären Stationen sowie in der unteren paratrachealen Station 4 gefunden. Die folgende Abbildung 17 zeigt die am häufigsten befallenen Stationen bei den Tumoren im rechten Oberlappen.

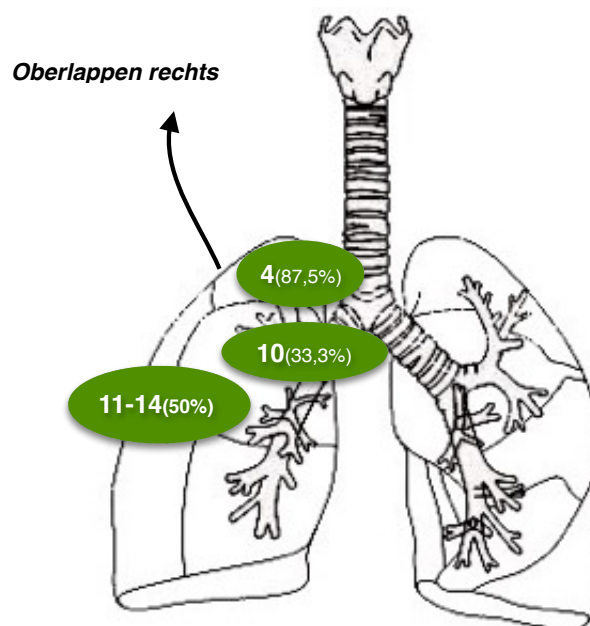


Abbildung 17: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im rechten Oberlappen

Bei den Tumoren mit Mittellappen-Beteiligung und mediastinalen LK-Metastasen war die mediastinale LK-Station 7 immer befallen. Danach waren die LK-Stationen 11–14 (80,0%) am häufigsten betroffen (Abbildung 18).

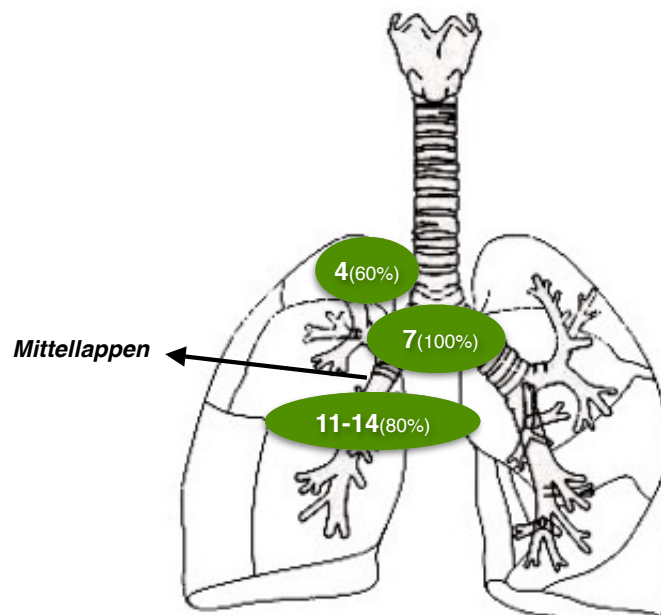


Abbildung 18: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren mit Mittellappen-Beteiligung

Die am häufigsten befallene LK-Station bei Patienten mit Tumoren der pN2-Kategorie im rechten Unterlappen war die Station 7. Die folgende Abbildung 19 zeigt die häufigsten befallenen LK-Stationen bei den Tumoren der pN2-Kategorie im rechten Unterlappen.

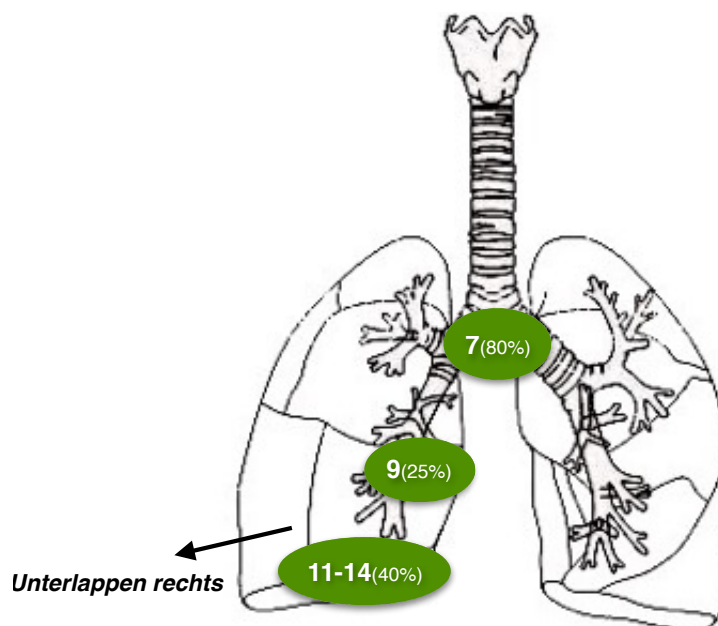


Abbildung 19: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im rechten Unterlappen

Bei den Patienten mit Tumoren im linken Oberlappen und mediastinaler LK-Metastasierung waren die LK-Stationen 11–14 sowie die aortopulmonalen Stationen 5&6 am häufigsten betroffen (siehe Abbildung 20).

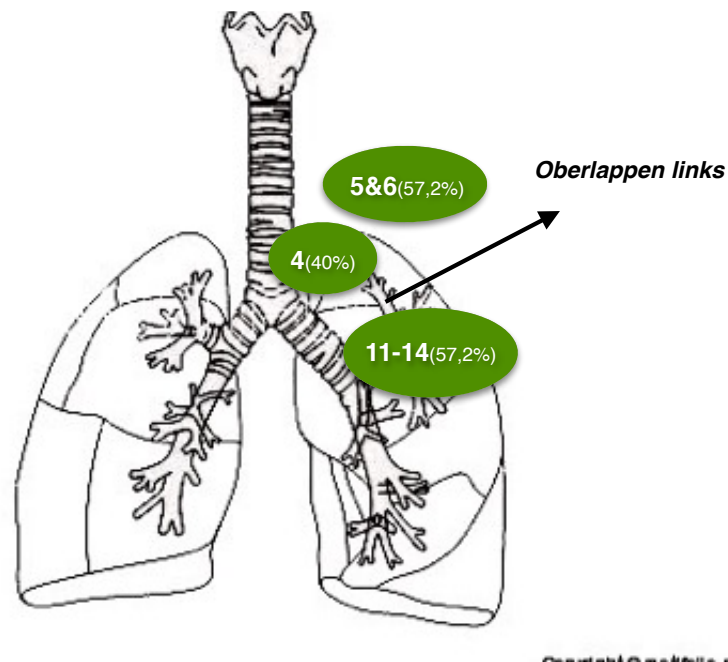


Abbildung 20: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im linken Oberlappen

Bei den Tumoren im linken Unterlappen waren die intrapulmonalen-lobulären LK-Stationen 11–14 am häufigsten befallen (75,0%), gefolgt von der hilären LK-Station 10 (50,0%). Bei den mediastinalen LK war die Befallshäufigkeit zwischen den LK-Stationen 4, 5&6, 7 und 9 gleich verteilt (jeweils 25,0%; siehe Abbildung 21).

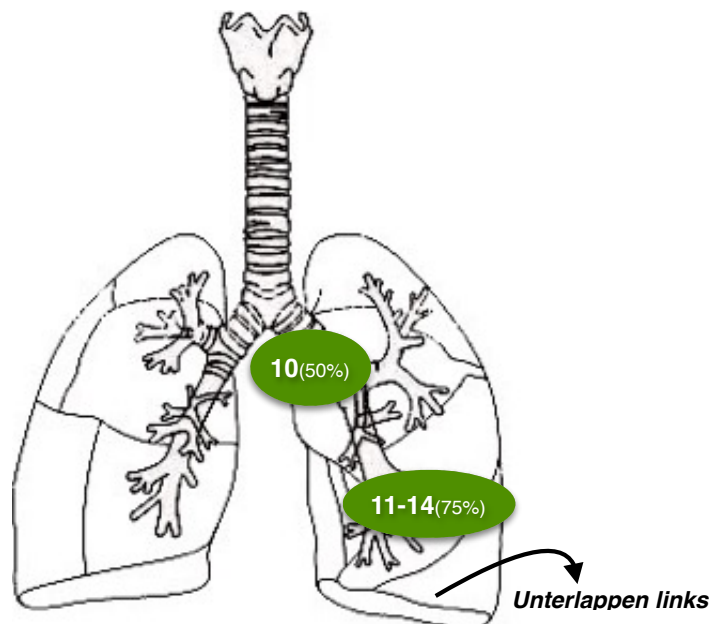


Abbildung 21: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im linken Unterlappen

Die vorliegenden Ergebnisse sind annähernd vergleichbar mit den Daten von Kotoulas et al. [32]. In dieser Vergleichsstudie waren bei Tumoren im rechten Oberlappen die LK-Stationen

4 und 3, bei Tumoren im rechten Mittellappen die LK-Stationen 7 und 4, bei Tumoren im rechten Unterlappen die LK-Stationen 7 und 8, bei Tumoren im linken Oberlappen die LK-Stationen 5 und 3 und bei Tumoren im linken Unterlappen die Stationen 7 und 8 am häufigsten befallen.

In einer Studie von Asamura et al. [1] fanden sich bei Tumoren im rechten Oberlappen am häufigsten LK-Metastasen in den intrapulmonalen-lobulären LK-Stationen (55,6%) und in den LK-Stationen im oberen Mediastinum, wobei die LK-Station 3 (74,1%) und am häufigsten befallen waren. Bei den Tumoren im rechten Mittellappen und Unterlappen waren vorwiegend die intrapulmonalen-lobulären LK-Stationen (87,5%) und die subcarinale LK-Station 7 (87,5%) befallen. Bei Tumoren im Mittellappen wurden zusätzlich LK-Metastasen im Bereich der LK-Station 9 beschrieben. Bei Tumoren im linken Oberlappen waren, analog zu den vorliegenden Daten, die mediastinalen LK-Stationen 5 (29,1%), 6 (31,8%) und 4 (27,3%) am häufigsten betroffen. Auch die intrapulmonalen-lobulären Stationen waren bei 84,1% der Patienten befallen. Bei den Tumoren im linken Unterlappen waren die LK-Stationen 7 (57,9%), 4 (42,15) und 9 (26,3%) am häufigsten betroffen.

Auch Watanabe et al. [69] fanden bei 108 Patienten mit mediastinalen LK-Metastasen (pN2) ein ähnliches Befallsmuster. Tumoren im rechten Oberlappen metastasierten am häufigsten ins obere Mediastinum (LK-Station 3 und LK-Station 2), Tumoren im Mittellappen und Unterlappen dagegen in die subcarinale LK-Station 7 (69,0%) und dann in die LK-Stationen im oberen Mediastinum (LK-Station 3 47,0%, LK-Station 2 31,0%). Zusätzlich wurden in dieser Analyse auch Metastasen in den LK-Stationen 8 und 9 beschrieben. Bei Tumoren im linken Oberlappen wurden am häufigsten Metastasen in den LK-Stationen 5 (71,0%) und 6 (43,0%) gefunden, gefolgt von den Stationen im oberen Mediastinum (LK-Stationen 3 und 4). Traten die Tumoren im linken Unterlappen auf, war das Befallsmuster weniger deutlich, tendenziell waren die LK-Stationen 8 (50,0%), 7 (38%) und 6 (25,0%) am häufigsten befallen.

In der retrospektiven Studie von Riquet et al. [59] waren die LK-Stationen im oberen Mediastinum (LK-Stationen 2–4, 92,6%) bei den Tumoren im rechten Oberlappen am häufigsten befallen, gefolgt von der LK-Station 7 (15,7%). Bei den Tumoren im rechten Mittel- bzw. Unterlappen wurden die meisten LK-Metastasen in der subcarinalen LK-Station 7 (92,4%) sowie im oberen Mediastinum beschrieben. Die Tumoren im linken Oberlappen metastasierten vorwiegend in die aortopulmonalen LK-Stationen 5&6 (69,6%). Beim linken Unterlappen wurden die Metastasen am häufigsten in den LK-Stationen 7 (64,6%), 2–4 (40,0%), 5&6 (24,4%) und 9 (22,2%) gefunden.

In der folgenden Tabelle 22 werden die vorliegenden Befallsmuster mit den Daten aus der Literatur verglichen.

Tabelle 22: Übersicht der LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Lappen. Angegeben sind jeweils die am häufigsten befallenen LK-Stationen ML = Mittellappen, OL = Oberlappen, UL = Unterlappen

	rechtsseitige Tumoren			linksseitige Tumoren	
	OL	ML	UL	OL	UL
Kubuschok et al. [32]	#4	–	# 8 und 9	# 5	#7-8
Riquet et al. [59]	#2-4	#7	#7	#5-6	#7
Asamura et al. [1]	#3	#7	#7	# 5-6	#7
Naruke et al. [49]	#3	#7	#7	#5	#7
Saeteng et al. [63]	#1-4	#7	#7	#5-6	#7
vorliegende Arbeit	#4	#7	#7	#5-6	–

Die Datenlage zu den LK-Metastasierungsmustern bei NSCLC ist nicht einheitlich. Viele Autoren detektierten einen Zusammenhang dem gehäuften Auftreten von Metastasen in bestimmten LK-Stationen und der Tumorlokalisation im Lappen [1, 32]. Die Tumoren im rechten Oberlappen tendieren dazu, in die LK-Stationen im oberen Mediastinum zu metastasieren. Bei den Studien aus Japan war die LK-Station 3 am häufigsten befallen, bei den europäischen Studien dagegen die Station 4. Mögliche Ursachen für diesen Unterschied könnten Abweichungen des Mapping-Schemas sowie eine unterschiedliche Zuordnung der LK-Stationen während der Operation sein.

Bei den Tumoren im rechten Mittel-Unterlappen waren die LK-Stationen im unteren Mediastinum am häufigsten befallen, wobei auch LK-Stationen im oberen Mediastinum betroffen waren. In diesem Bereich war die subcarinale Station am häufigsten befallen, sodass die Dissektion dieser LK-Station bei diesen Tumoren immer angeraten ist [1, 32].

Die aortopulmonalen LK-Stationen 5&6 waren bei den Tumoren im linken Oberlappen die am häufigsten befallenen LK-Stationen. Die Tumoren im linken Unterlappen metastasieren bevorzugt in die LK-Stationen im unteren Mediastinum (Stationen 7–9).

Zusätzlich traten aber in allen Studien in einigen Fällen noch weitere befallene LK-Stationen neben den beschriebenen, aber auch solitär auf. So metastasieren z.B. Tumoren im Oberlappen ins untere Mediastinum und die Tumoren im Unterlappen ins obere Mediastinum.

Schinkel et al. [64] beschrieb in einer prospektiven Studie ein variables LK-Metastasierungsmuster ohne Korrelation zur Tumorlokalisation im Lappen.

Die Studien von Watanabe et al. und Saeteng et al. [63, 69] belegen, dass sich die Tumorlokalisation im Lappen nicht als Prädiktor für ein Befallsmuster eignet.

In der vorliegenden Studie trat bei den Patienten mit Tumoren im Unterlappen der pN2-Kategorie bei zwei Patienten eine Single-Station-Disease im oberen Mediastinum auf (LK-Station 4 und LK-Stationen 5&6). Zwei weitere Patienten mit Tumoren im Oberlappen (1 Patient linksseitig/ 1 Patient rechtsseitig) zeigten nur LK-Metastasen in der LK-Station 7 im Sinne eines Skip-Phänomens.

Diese Patienten wären möglicherweise ohne eine MLND als pN0 oder pN1 klassifiziert und suboptimal behandelt worden.

Aufgrund dieser variablen LK-Metastasierungswege sowie des Skip-Phänomens ist eine MLND, wie in den Leitlinien gefordert, generell zu empfehlen. Für intraoperativ instabile Patienten, voroperierte Patienten oder bei intraoperativen Komplikationen ist eine lappenbezogene Lymphadenektomie unter Berücksichtigung der Befallshäufigkeit der LK-Stationen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation zu erwägen.

4.6 Skipping (pN1-, pN2+)

Die Häufigkeit des Auftretens eines Skip-Phänomens liegt laut Literaturangaben zwischen 25% und 36% [1, 4, 28, 56].

In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Patienten der pN2-Kategorie mit einem Skip-Phänomen bei 37,9%. Als Ursache des Skippings wurde das Vorhandensein einer direkten Lymphdrainage von den intraparenchymalen Lymphwegen in das Mediastinum vermutet [13, 30]. Diese Erklärungsmöglichkeit wird nicht von allen Autoren akzeptiert [30]. Riquet et al. vermuten, dass bei Tumoren mit Infiltration der Pleura viszeralis die Tumorzellen in den Pleuraspalt gelangen können und dabei durch das Diaphragma und die Pleura mediastinalis das Mediastinum erreichen [56].

Patienten mit Skip-Phänomen tendieren zu einer Single-Station-Disease, was auf eine bessere Prognose hindeutet [28, 29, 56]. In der vorliegenden Studie litten acht von elf Patienten

(72,7%) mit Skip-Phänomen an einer Single-Station-Disease. Dieser Anteil war vergleichbar mit den Daten von Riquet et al. [56].

4.6.1 Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Skipping:

63,6% der Patienten mit Skip-Phänomen besaßen periphere Tumoren und 36,4% zentrale Tumoren. Dieser Unterschied war zwar deutlich aber nicht signifikant.

In der retrospektiven Studie von Kotoulas et al. [32] traten 74,1% der Skip-Phänomene bei peripheren und 25,9% bei zentralen Tumoren auf. In der Studie von Libshitz et al. [40] hatten von 14 Patienten mit Skip-Phänomen elf Patienten (78,5%) einen peripheren Tumor.

Das Skip-Phänomen (pN1-,pN2+) kommt deutlich seltener bei zentralen Tumoren vor, als die die in der Regel mit einer Metastasierung der pN1+,pN2+-Kategorie sind. Diese Ergebnisse stützen die These, dass das Skipping durch ein Überspringen der peribronchialen Lymphabflusswege über direkte Lymphabflusswege vom Primärtumor ins Mediastinum verursacht wird.

Bei den Patienten mit Skipping lagen mit 63,6% die meisten Tumoren im Oberlappen, 36,4% der Tumoren lagen im Unterlappen. Der häufigste Sitz der Tumoren mit Skipping war der rechte Oberlappen (36,3%). Dieser Häufigkeitsunterschied war deutlich, aber nicht signifikant.

Auch Riquet et al. [56] entdeckten, dass beim Auftreten eines Skip-Phänomens die Tumoren meist im Oberlappen (69,3% im Oberlappen vs. 30,7% im Unterlappen) lokalisiert waren, wobei der rechte Oberlappen der häufigste Sitz des Tumors (57,0%) war.

In einer Studie von Kawano et al. [28] lagen 72,9% der Tumoren im Oberlappenbereich und 22,9% im Unterlappenbereich. Ein Skipping trat aber häufiger bei Tumoren im linken Oberlappen auf (47,9%).

Yoshino et al. [72] konnten keinen Zusammenhang zwischen der Tumorumlage im Lappen und dem Auftreten eines Skip-Phänomens detektieren.

Bei den Patienten mit Skipping und Tumoren im rechten Oberlappen war die LK-Station 4 immer befallen (100%). Patienten mit Tumoren mit Mittellappen-Beteiligung und mediastinaler LK-Metastasierung zeigten im Gegensatz dazu kein Skipping. Bei Patienten mit Tumoren im rechten Unterlappen und Skipping war die LK-Station 7 am häufigsten befallen (66,6%).

Bei den Tumoren im linken Oberlappen und Skipping waren die aortopulmonalen LK-Stationen am häufigsten befallen (66,6%). Damit reihen sich die vorliegenden Befunde in die Ergebnisse zahlreicher Studien ein [28, 40, 54].

In der Studie von Riquet et al. [56] war die LK-Station 4 bei Patienten mit Tumoren im rechten Oberlappen und Skipping am häufigsten befallen (86,4%). Bei den Tumoren im rechten Unterlappen war die LK-Station 7 am häufigsten betroffen (70,3%), bei Tumoren im linken Oberlappen die LK-Station 5 (48,4%) und bei Tumoren im linken Unterlappen die LK-Station 4 (31,8%).

In der folgenden Tabelle 23 wurden die Befallsmuster der LK-Stationen beim Skipping in verschiedenen Studien dargestellt.

Tabelle 23: Befallsmuster der LK-Stationen beim Skip-Phänomen. Angegeben sind die am häufigsten befallenen LK-Stationen OL = Oberlappen, UL = Unterlappen

	OL rechts	UL rechts	OL links	UL links
Kawano et al. [28]	#3, #4	#4, #7	#5, #6	#7, #8, #9
Kotoulas et al. [32]	#3, #4	#7, #8	#5	#7, #8
Benoit et al [4]	#3, #4	#7, #8, #9	#3, #4, #5	#7, #8, #9
eigene Arbeit	#4	#7	#5&6	#4

Die Datenlage ist aktuell noch uneinheitlich. Watanabe et al. [69] beschreiben beispielsweise in ihrer Studie häufige Skip-LK-Metastasen im oberen Mediastinum bei Tumoren im rechten Unterlappen. Ein Patient hatte ebenso wie ein Patient der vorliegenden Studie einen Tumor im linken Unterlappen und eine Skip-LK-Metastase im oberen Mediastinum. Generell kann man jedoch eine deutliche Tendenz zur Korrelation der Tumorlokalisation mit LK-Befallsmuster des Skipings:

- Bei Tumoren im rechten Oberlappen tritt ein Skipping am häufigsten in den LK-Stationen im oberen Mediastinum auf.
- Bei Tumoren im rechten und linken Unterlappen ist das Skipping am häufigsten im unteren Mediastinum lokalisiert.
- Bei Tumoren im linken Oberlappen sind überwiegend aortopulmonalen LK-Stationen vom Skipping betroffen.

Es wurden aber sowohl in unserer Studie, als auch in der Literatur andere Lokalisationen der Skip-LK-Metastasen beschrieben.

Zusammengenommen unterstützen diese Daten die Empfehlung einer MLND unabhängig von der Tumorlokalisation im Lappen, um ein akkurates Staging zu gewährleisten und potenziell auftretende Metastasen im Rahmen eines Skip-Phänomens zu entdecken.

4.6.2 Zusammenhang zwischen Skipping und anderen Parametern:

In der vorliegenden Studie traten 54,5% der Skip-Phänomene bei Adenokarzinomen und 36,4% bei Plattenepithelkarzinomen auf. Diese Differenz war nicht signifikant.

Asamura et al. [1] fanden eine ähnliche Verteilung (Adenokarzinome 55,0% und Plattenepithelkarzinome 36,0%).

Auch in den Studien von Riquet et al, Benoit et al. [4, 56] trat kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden histologischen Typen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines Skip-Phänomens auf. Andere Autoren beschrieben die histologische Typisierung des Tumors als prädiktiven Faktor für das Skipping. Bei einigen Autoren kam das Skip-Phänomen gehäuft bei Adenokarzinomen bei anderen dagegen eher bei Plattenepithelkarzinomen vor [30].

Die Mehrheit der Tumoren mit Skipping in der vorliegenden Studie waren schlecht differenziert (G3, 72,7%).

Auch in der Studie von Kawano et al. [28] traten 43,8% der Fälle mit Skipping bei schlecht differenzierten Tumoren (G3) auf.

Insgesamt gibt es in unserer Studie keinerlei Hinweise für ein bevorzugtes Auftreten des Skip-Phänomens bei einem bestimmten histologischen Tumortyp, allerdings zeigen schlecht-differenzierte Tumoren eine signifikante Neigung zum Überspringen.

In den vorliegenden Untersuchungen gehörten bei den Fällen mit Skipping 36,4% der Tumoren zur pT1-Kategorie, 27,3% zur pT2-Kategorie, 27,3% zur pT3-Kategorie und 9,1% zur pT4-Kategorie.

In der Studie von Riquet et al. [56] waren die Tumoren mit Skipping wie folgt verteilt: 23,9% pT1-Kategorie, 53,6% pT2-Kategorie und 19,6% pT3-Kategorie. Auch die Studie von Kawano et al. [28] zeigte eine ähnliche Verteilung. Das Auftreten des Skip-Phänomens korrelierte damit nicht mit der pT-Kategorie.

Bei den Patienten mit Skipping und einem Tumor der Kategorie pT1 (36,4% aller Skipping-Fälle) war die Pleura viszeralis nicht infiltriert. Das Auftreten des Skip-Phänomens in diesen Fällen spricht gegen die Theorie von Riquet et al. [56] über den Abfall der

Tumorzellen in den Pleuraspalt. Wiederum wäre bei diesen Tumoren die Entdeckung des Skip-Phänomens ohne MLND nicht möglich gewesen, was den Einsatz dieser Methode auch bei kleinen Tumoren wie in den deutschen Leitlinien für Thoraxchirurgie empfohlen, erneut rechtfertigt. Ob durch ein solches Vorgehen die Prognose der Patienten verbessert werden kann, müssen weitere Studien klären.

Zusammengefasst konnten in der vorliegenden Studie keine weiteren signifikanten Prädiktoren definiert werden, die das Auftreten von Skipping fördern. Damit ist eine MLND unabhängig von der Tumorumlage, der Tumorumgröße und dem histologischen Typ zu empfehlen.

4.7 Ausblick

Wie bereits erwähnt, wurde das LK-Metastasierungsmuster anhand verschiedener Parameter dargestellt. Dabei wurden auch die Vorteile der MLND diskutiert und analysiert. Was aus unserer Sicht noch offen geblieben ist und weiterführende Studien erfordert sind zunächst:

1. Die prognostische Effekte des:
 - Vorhandensein einer Single-Station- Disease im Vergleich zu den anderen Tumoren mit multiplen/mehreren befallenen LK-Stationen
 - Vorhandensein eines Skip-Phänomen im Vergleich zu den anderen pN-Kategorien
2. Der Stellenwert der MLND im Vergleich zu anderen Methoden der Lymphdenektomie in Bezug auf die gesamte Überlebenszeit
3. Der Einfluss des Kapseldurchbruches bei den pulmonalen LK auf die mediastinale LK-Metastasierung
4. Ob die Segmentektomie bei den kleinen Tumoren eine sichere onkologische Methode darstellt, oder weitere Parameter außer der Tumorumgröße in die Betrachtung einbezogen werden sollten.

5. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

„Regionales Metastasierungsmuster bei operierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen,,

eingereicht von: Yusef Moulla

angefertigt an: Universität Leipzig, medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax
und Gefäßchirurgie

betreut von: Prof. Dr. med. Uwe Eichfeld

eingereicht am: 17.12.2015

Das Lungenkarzinom ist weltweit für die meisten krebisbedingten Todesfälle verantwortlich. Die Mehrheit der Lungenkarzinome (80%) sind "nicht kleinzellige" Lungenkarzinome (NSCLC). Die Therapie des NSCLC erfolgt in der Regel stadienorientiert. Laut Leitlinien gilt die Lobektomie mit systematischer Lymphadenektomie als chirurgische Standardtherapie beim operablen NSCLC.

Verschiedene Methoden und der notwendige Umfang der Lymphadenektomie wurden in der Literatur ausführlich diskutiert. Die systematische mediastinale Lymphadenektomie (MLND) erlaubt ein akkurates Staging und eine bessere lokale Kontrolle des Tumors im Sinne einer geringen lokalen Rezidivrate. Die aus dem LK-(Lymphknoten)-Befallsmuster resultierende Stadieneinteilung ist für die Indikation der adjuvanten Therapiemaßnahmen verantwortlich; ob die MLND auch die Prognose positiv beeinflusst, ist nicht abschließend geklärt. Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse des LK-Befallsmusters in Abhängigkeit von histomorphologischen (Tumorkategorie; Differenzierungsgrad) und klinischen Parametern (Tumormorlage) beim NSCLC. Dabei sollten Parameter definiert werden, die den Chirurgen bei der Wahl der Operationsmethode unterstützen. Untersucht wurden 111 Patienten, die zwischen

2008 und 2013 wegen eines NSCLCs im Uniklinikum Leipzig operativ behandelt wurden. Als Standardverfahren wurde eine Lobektomie mit MLND durchgeführt

In dem vorliegenden Patientenkollektiv war der Anteil der Männer deutlich höher (81,1%). Die meisten Patienten litten an einem Adenokarzinom (54,1%). Im Gesamtkollektiv zeigten 40,5% der Patienten eine LK-Metastasierung (pN+). Als prädiktive Faktoren für eine LK-Metastasierung (pN+) konnten eine zentrale Tumorlage, eine L1-Kategorie, sowie ein geringer Differenzierungsgrad definiert werden. Diese Ergebnisse belegen, dass eine vollständige Entfernung der LK insbesondere bei diesen Parametern unabhängig von der Tumorgröße gewährleistet werden sollte.

Obwohl eine zunehmende Tumorgröße das Auftreten von LK-Metastasen signifikant steigerte, fanden sich auch bei kleineren Tumoren (pT1) mehrere pulmonale (pN1) und mediastinale (pN2) LK-Metastasen mit und ohne Skipping. Die Metastasen wären wahrscheinlich ohne die durchgeführte Standardtherapie (Lobektomie mit MLND) nicht entdeckt worden.

Bei den Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung (pN2) war die Häufigkeit des mediastinalen LK-Befalls unabhängig von dem Auftreten oder Fehlen eines Kapseldurchbruchs der pulmonalen LK.

Obwohl gewisse Zusammenhänge zwischen der Lokalisation des Tumors (rechtsseitig/linkseitig, peripher/zentral, Ober-/ (Mittel-)/Unterlappen) und dem Befall bestimmter LK-Stationen nachgewiesen werden konnten, zeigte sich insgesamt ein variables Metastasierungsmuster. Obwohl die Tumoren im Oberlappen vorwiegend in LK-Stationen im oberen Mediastinum metastasieren, zeigten auch 25% der Patienten mit diesen Tumoren Metastasen in der infracarinalen LK-Station. Bei zwei Patienten war diese infracarinale LK-Station die einzige befallene LK-Station. Umgekehrt fanden sich bei den Tumoren im linken Unterlappen auch Metastasen im oberen Mediastinum.

In 37,9% der Fälle mit mediastinaler LK-Metastasierung bestand ein Skip-Phänomen. Zwischen Tumorlokalisation, Histologie bzw. Tumorgröße und dem Auftreten des Skip-Phänomens konnten keine signifikanten Zusammenhänge detektiert werden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen die Bedeutung der Lobektomie mit MLND chirurgisch als Standardtherapie bei NSCLC unabhängig von histomorphologischen und klinischen Parametern. Sie stellt die einzige Therapieform dar, die ein akkurates Staging und damit eine korrekte Stadieneinteilung gewährleistet.

Die Frage, ob eine MLND auch die Prognose im Sinne einer besseren Überlebensrate positiv beeinflusst, können nur weitere prospektive randomisierte Studien beantworten.

6. Literaturverzeichnis

1. Asamura, H., H. Nakayama, H. Kondo, R. Tsuchiya, and T. Naruke. 1999. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 1102-1111.
2. Asamura, H., H. Nakayama, H. Kondo, R. Tsuchiya, Y. Shimosato, and T. Naruke. 1996. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1125-1134.
3. Asamura, H., T. Goya, Y. Koshiishi, Y. Sohara, K. Eguchi, M. Mori, Y. Nakanishi, R. Tsuchiya, K. Shimokata, and H. Inoue. 2008. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *Journal of Thoracic Oncology* 3: 46-52.
4. Benoit, L., A. Anusca, P. Ortega-Deballon, N. Cheynel, A. Bernard, and J. P. Favre. 2006. Analysis of risk factors for skip lymphatic metastasis and their prognostic value in operated N2 non-small-cell lung carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 32: 583-587.
5. BORRIE, J. 1952. Primary carcinoma of the bronchus; prognosis following surgical resection; a clinico-pathological study of 200 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 10: 165-186.
6. Cerfolio, R. J., and A. S. Bryant. 2006. Distribution and likelihood of lymph node metastasis based on the lobar location of nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 81: 1969-73; discussion 1973.
7. Chang, J. W., H. Asamura, R. Kawachi, and S. Watanabe. 2009. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg* 137: 807-812.
8. Chee, A., D. R. Stather, P. Maceachern, S. Martel, A. Delage, M. Simon, E. Dumoulin, and A. Tremblay. 2013. Diagnostic utility of peripheral endobronchial ultrasound with electromagnetic navigation bronchoscopy in peripheral lung nodules. *Respirology* 18: 784-789.
9. Chung, C. K., R. Zaino, J. A. Stryker, M. O'Neill, and W. E. DeMuth. 1982. Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 33: 599-604.
10. Collins, L. G., C. Haines, R. Perkel, and R. E. Enck. 2007. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 75: 56-63.

11. Darling, G. E., M. S. Allen, P. A. Decker, K. Ballman, R. A. Malthaner, R. I. Inculet, D. R. Jones, R. J. McKenna, R. J. Landreneau, V. W. Rusch, and J. B. Putnam. 2011. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 662-670.
12. Devesa, S. S., F. Bray, A. P. Vizcaino, and D. M. Parkin. 2005. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 117: 294-299.
13. Dienemann, H., H. Hoffmann, and H. G. Koebe. 1998. [Technique and rationale of lymph node dissection in bronchial carcinoma]. *Chirurg* 69: 412-417.
14. Dienemann, H., C. Trainer, H. Hoffmann, H. Bülzebruck, T. Muley, K. Kayser, and I. Vogt-Moykopf. 1997. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]. *Chirurg* 68: 1014-1019.
15. Donahue, J. M., C. R. Morse, D. A. Wigle, M. S. Allen, F. C. Nichols, K. R. Shen, C. Deschamps, and S. D. Cassivi. 2012. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg* 93: 381-7; discussion 387.
16. Edge, S. B., and C. C. Compton. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 17: 1471-1474.
17. Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J. W. W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, and F. Bray. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer* 49: 1374-1403.
18. Goeckenjan, G., H. Sitter, M. Thomas, D. Branscheid, M. Flentje, F. Griesinger, N. Niederle, M. Stuschke, T. Blum, K. M. Deppermann, J. H. Ficker, L. Freitag, A. S. Lubbe, T. Reinhold, E. Spath-Schwalbe, D. Ukena, M. Wickert, M. Wolf, S. Andreas, T. Auberger, R. P. Baum, B. Baysal, J. Beuth, H. Bickeboller, A. Bocking, R. M. Bohle, I. Bruske, O. Burghuber, N. Dickgreber, S. Diederich, H. Dienemann, W. Eberhardt, S. Eggeling, T. Fink, B. Fischer, M. Franke, G. Friedel, T. Gauler, S. Gutz, H. Hautmann, A. Hellmann, D. Hellwig, F. Herth, C. P. Heussel, W. Hilbe, F. Hoffmeyer, M. Horneber, R. M. Huber, J. Hubner, H. U. Kauczor, K. Kirchbacher, D. Kirsten, T. Kraus, S. M. Lang, U. Martens, A. Mohn-Staudner, K. M. Muller, J. Muller-Nordhorn, D. Nowak, U. Ochmann, B. Passlick, I. Petersen, R. Pir-

- ker, B. Pokrajac, M. Reck, S. Riha, C. Rube, A. Schmitt, N. Schonfeld, W. Schutte, M. Serke, G. Stamatis, M. Steingraber, M. Steins, E. Stoelben, L. Swoboda, H. Teschler, H. W. Tesen, M. Weber, A. Werner, H. E. Wichmann, E. Irlinger Wimmer, C. Witt, and H. Worth. 2011. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society--abridged version]. *Pneumologie* 65: e51-75.
19. Hammerschmidt, S., and H. Wirtz. 2009. Lungenkarzinom?aktuelle Diagnostik und Therapie. *Deutsches ?rzteblatt International* 106: 809-820.
 20. Hata, E., H. Miyamoto, and Y. Sakao. 1997. [Investigation into mediastinal lymph node metastasis of lung cancer and rationale for decision of the extent of mediastinal dissection]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 98: 8-15.
 21. Higgins, K. A., J. P. Chino, N. Ready, T. A. D'Amico, M. F. Berry, T. Sporn, J. Boyd, and C. R. Kelsey. 2012. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 7: 1141-1147.
 22. Hirner, A., W. K. Chirurgie, and S. f?r Schnitt. 2004. Thieme.
 23. Howington, J. A., M. G. Blum, A. C. Chang, A. A. Balekian, and S. C. Murthy. 2013. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143: e278S-313S.
 24. Ichinose, Y., T. Yano, H. Asoh, H. Yokoyama, I. Yoshino, and Y. Katsuda. 1995. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 601-605.
 25. Izbicki, J. R., B. Passlick, S. B. Hosch, B. Kubuschock, C. Schneider, C. Busch, W. T. Knoefel, O. Thetter, and K. Pantel. 1996. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 623-630.
 26. Izbicki, J. R., B. Passlick, O. Karg, C. Bloechle, K. Pantel, W. T. Knoefel, and O. Thetter. 1995. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59: 209-214.

27. Jemal, A., M. M. Center, C. DeSantis, and E. M. Ward. 2010. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 19: 1893-1907.
28. Kawano, R., E. Hata, S. Ikeda, and T. Yokota. 2008. Lobe-specific skip nodal metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 14: 9-14.
29. Keller, S. M., S. Adak, H. Wagner, and D. H. Johnson. 2000. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 70: 358-65; discussion 365.
30. Kim, A. W. 2009. Lymph node drainage patterns and micrometastasis in lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21: 298-308.
31. Konietzko, N. 1990. Diagnostik und prognostische Beurteilung des Bronchialcarcinoms. *Chirurg* 61: 551-557.
32. Kotoulas, C. S., C. N. Foroulis, K. Kostikas, M. Konstantinou, P. Kalkandi, M. Dimadi, D. Bouros, and A. Lioulas. 2004. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer* 44: 183-191.
33. Kubuschok, B., B. Passlick, J. R. Izbicki, O. Thetter, and K. Pantel. 1999. Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 19-24.
34. Kudo, Y., H. Saji, Y. Shimada, M. Nomura, J. Usuda, N. Kajiwarra, T. Ohira, and N. Ikeda. 2012. Do tumours located in the left lower lobe have worse outcomes in lymph node-positive non-small cell lung cancer than tumours in other lobes? *Eur J Cardiothorac Surg* 42: 414-419.
35. Kvale, P. A., F. R. Bode, and S. Kini. 1976. Diagnostic accuracy in lung cancer; comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69: 752-757.
36. Lardinois, D., P. De Leyn, P. Van Schil, R. R. Porta, D. Waller, B. Passlick, M. Zielinski, T. Lerut, and W. Weder. 2006. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 30: 787-792.
37. Lardinois, D., H. Suter, H. Hakki, V. Rousson, D. Betticher, and H. B. Ris. 2005. *Ann Thorac Surg* 80: 268-74; discussion 274.

38. Lardinois, D., H. Suter, H. Hakki, V. Rousson, D. Betticher, and H. B. Ris. 2005. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 80: 268-74; discussion 274.
39. Lee, J. G., C. Y. Lee, I. K. Park, D. J. Kim, S. Y. Park, K. D. Kim, and K. Y. Chung. 2008. Number of metastatic lymph nodes in resected non-small cell lung cancer predicts patient survival. *Ann Thorac Surg* 85: 211-215.
40. Libshitz, H. I., R. J. McKenna, and C. F. Mountain. 1986. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 90: 229-232.
41. Libshitz, H. I., R. J. J. McKenna, and C. F. Mountain. 1986. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 90: 229-232.
42. Luzzi, L., P. Paladini, C. Ghiribelli, L. Voltolini, M. Di Bisceglie, A. D'Agata, M. Cacciarelli, and G. Gotti. 2000. Assessing the prognostic value of the extent of mediastinal lymph node infiltration in surgically-treated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 30: 99-105.
43. Martini, N. 1995. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experience. *Chest Surg Clin N Am* 5: 189-203.
44. Massard, G., X. Ducrocq, E. A. Kochetkova, V. A. Porhanov, and M. Riquet. 2006. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg* 30: 164-167.
45. Mori, K., N. Yanase, M. Kaneko, R. Ono, and S. Ikeda. 1989. Diagnosis of peripheral lung cancer in cases of tumors 2 cm or less in size. *Chest* 95: 304-308.
46. Mountain, C. F., and C. M. Dresler. 1997. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111: 1718-1723.
47. Naruke, T. 1993. Significance of lymph node metastases in lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5: 210-218.
48. Naruke, T., K. Suemasu, and S. Ishikawa. 1978. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76: 832-839.
49. Naruke, T., R. Tsuchiya, H. Kondo, H. Nakayama, and H. Asamura. 1999. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done. *Eur J Cardiothorac Surg* 16 Suppl 1: S17-24.

50. Nohl-Oser, H. C. 1972. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 51: 157-176.
51. Okada, M., T. Sakamoto, T. Yuki, T. Mimura, H. Nitanda, K. Miyoshi, and N. Tsubota. 2005. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 825-830.
52. Passlick, B., J. R. Izbicki, B. Kubuschok, O. Thetter, and K. Pantel. 1996. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis. *Ann Thorac Surg* 61: 177-82; discussion 183.
53. Prävention, D. 2010. Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 64: e1-e164.
54. Prenzel, K. L., S. P. Monig, J. M. Sinning, S. E. Baldus, C. A. Gutschow, G. Grass, P. M. Schneider, and A. H. Holscher. 2003. Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 82: 256-260.
55. Riquet, M., A. Arame, C. Foucault, and F. Le Pimpec Barthes. 2010. Prognostic classifications of lymph node involvement in lung cancer and current International Association for the Study of Lung Cancer descriptive classification in zones. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 11: 260-264.
56. Riquet, M., J. Assouad, P. Bagan, C. Foucault, F. Le Pimpec Barthes, A. Dujon, and C. Danel. 2005. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg* 79: 225-233.
57. Riquet, M., G. Hidden, and B. Debesse. 1989. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97: 623-632.
58. Riquet, M., A. Legras, P. Mordant, C. Rivera, A. Arame, L. Gibault, C. Foucault, A. Dujon, and F. Le Pimpec Barthes. 2014. Number of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: a Gaussian curve, not a prognostic factor. *Ann Thorac Surg* 98: 224-231.
59. Riquet, M., C. Rivera, C. Pricopi, A. Arame, P. Mordant, C. Foucault, A. Dujon, and F. Le Pimpec-Barthes. 2015. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: 543-549.

60. Rivera, M. P., and A. C. Mehta. 2007. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132: 131S-148S.
61. Rivera, M. P., A. C. Mehta, and M. M. Wahidi. 2013. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143: e142S-65S.
62. Rusch, V. W., H. Asamura, H. Watanabe, D. J. Giroux, R. Rami-Porta, and P. Goldstraw. 2009. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 4: 568-577.
63. Saeteng, S., A. Tantraworasin, J. Euathrongchit, N. Lertprasertsuke, and Y. Wannasopha. 2012. Nodal involvement pattern in resectable lung cancer according to tumor location. *Cancer Manag Res* 4: 151-158.
64. Schinkel, C., H. Dienemann, J. Reinmiedl, H. Hoffmann, C. Möller, and F. W. Schildberg. 1999. Verteilungsmuster und Befall regionärer Lymphknoten bei nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom. *Der Chirurg* 70: 179-183.
65. Sienel, W., C. Stremmel, A. Kirschbaum, L. Hinterberger, E. Stoelben, J. Hasse, and B. Passlick. 2007. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 31: 522-7; discussion 527.
66. Taylor, M. D., D. J. Lapar, C. J. Thomas, M. Persinger, E. B. Stelow, B. D. Kozower, C. L. Lau, and D. R. Jones. 2013. Lymph node ratio predicts recurrence and survival after R0 resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 96: 1163-1170.
67. Travis, W. D., E. Brambilla, M. Noguchi, A. G. Nicholson, K. Geisinger, Y. Yatabe, C. A. Powell, D. Beer, G. Riely, and K. Garg. 2011. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proceedings of the American Thoracic Society* 8: 381-385.
68. Verhagen, A. F., M. C. Schoenmakers, W. Barendregt, H. Smit, W. J. van Boven, M. Looijen, E. H. van der Heijden, and H. A. van Swieten. 2012. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 834-838.

69. Watanabe, Y., J. Shimizu, M. Tsubota, and T. Iwa. 2009. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. 1990. *Chest* 136: e30.
70. Wei, S., H. Asamura, R. Kawachi, H. Sakurai, and S. Watanabe. 2011. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification? *J Thorac Oncol* 6: 310-318.
71. Wittekind, C. 2014. Neue TNM-Klassifikation der Lungentumoren. *Der Pathologe* 35: 578-585.
72. Yoshino, I., H. Yokoyama, T. Yano, T. Ueda, E. Takai, K. Mizutani, H. Asoh, and Y. Ichinose. 1996. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 62: 1021-1025.
73. Zhong, W., X. Yang, J. Bai, J. Yang, C. Manegold, and Y. Wu. 2008. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 34: 187-195.

Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Mapping- Schema pulmonaler und mediastinaler LK-Stationen nach Mountain/Dresler (MD/ATS) 11	
Abbildung 2: IASLC- Mapping-Schema 2010	12
Abbildung 3: Differenzierungsgrad des NSCLC im Gesamtkollektiv (n=111)	21
Abbildung 4: Tumorlage Im Gesamtkollektiv	21
Abbildung 5: Klassierte Verteilung der TumorgroÙe	22
Abbildung 6: Operationsverfahren im Gesamtkollektiv (n=111).....	23
Abbildung 7: postoperative Tumor-Stadieneinteilung im Gesamtkollektiv (n=111).....	24
Abbildung 8: Häufigkeit der untersuchten LK-Stationen	25
Abbildung 9: Mittelwerte der resezierten LK pro Station.....	26
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen pN-Kategorie und L-Kategorie im Gesamtkollektiv	26
Abbildung 11: pN-Kategorie in Abhängigkeit von der Tumorlage.....	27
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und pN-Kategorie	29
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der klassierten TumorgroÙe (cm) und der pN-Kategorie	30
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation im Lappen und Skip-Phänomen n=1139	
Abbildung 15: Die am häufigsten befallenen mediastinalen LK-Stationen in Zusammenhang von der Tumorlokalisation im Lappen und Skipping. Der Rhombus zeigt die Tumorlokalisation im Lappen..	40
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Skip-Phänomen (n=11).....	41
Abbildung 17: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im rechten Oberlappen	52
Abbildung 18: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren mit Mittellappen-Beteiligung	53
Abbildung 19: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im rechten Unterlappen	53
Abbildung 20: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im linken Oberlappen	54
Abbildung 21: LK-Stationen mit häufigem Befall bei Tumoren im linken Unterlappen	54

Tabellen:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (7.Auflage).....	13
Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC-TNM Klassifikation 2010	14
Tabelle 3: Histologische Typisierung des NSCLC im Gesamtkollektiv(n=111).....	20
Tabelle 4: Tumorlokalisation im Lungenlappen im Gesamtkollektiv (n=111)	22
Tabelle 5: p TNM- Kategorien im Gesamtkollektiv (n=111)	24
Tabelle 6: pN-Kategorie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Lappen.....	28

Tabelle 7: pN-Kategorie in Abhängigkeit vom histologischem Subtyp im Gesamtkollektiv	29
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen pT-Kategorie und pN-Kategorie im Gesamtkollektiv(n=111) .	30
Tabelle 9: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung (n=29).....	32
Tabelle 10: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der mediastinalen LK-Stationen bei Patienten mit rechtseitigen Tumoren (n=18)	32
Tabelle 11: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der mediastinalen LK-Stationen bei Patienten mit linksseitigen Tumoren (n=11).....	33
Tabelle 12: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im rechten Oberlappen (n=8).....	34
Tabelle 13: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren mit Beteiligung des Mittellappens (n=5)	34
Tabelle 14: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im rechten Unterlappen (n=5).....	35
Tabelle 15: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im linken Oberlappen (n=7)	35
Tabelle 16: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Tumoren im linken Unterlappen (n=4)	36
Tabelle 17: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung und peripheren Tumoren (n=13).....	37
Tabelle 18: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit mediastinaler LK-Metastasierung und zentralen Tumoren (n=16)	37
Tabelle 19: Häufigkeit der Dissektion und relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen bei Patienten mit Skip-Phänomen (n=11)	38
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen pT-Stadium und Skip-Phänomen (n=11)	41
Tabelle 21: Relative Befallshäufigkeit der LK-Stationen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, Zusammenfassung der Ergebnisse von Kapitel 3.6.2	52
Tabelle 22: Übersicht der LK-Befallsmuster in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Lappen. Angegeben sind jeweils die am häufigsten befallenen LK-Stationen ML = Mittellappen, OL = Oberlappen, UL = Unterlappen	56
Tabelle 23: Befallsmuster der LK-Stationen beim Skip-Phänomen. Angegeben sind die am häufigsten befallenen LK-Stationen OL = Oberlappen, UL = Unterlappen	59

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

17.12.2015

Datum

Unterschrift

Dankausgang

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. U. Eichfeld für die Überlassung dieses Themas und die volle Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.

Dem Direktor des pathologischen Instituts der Universität Leipzig Herrn Prof. Dr. med. C. Wittekind danke ich für die Überlassung der pathologischen Befunde.

Bei Dr. Gereon Gäbelein bedanke ich ganz herzlich für die Begleitung über den ganzen Weg

Vielen Dank an meiner Frau (Yara), meinem Vater für die moralische Unterstützung und hervorragende Motivation.

Zuletzt an meiner Familie sowie meinen Freunden (Somar, Rommy) für die große Hilfe und volle Unterstützung über die ganze Zeit.

Lebenslauf

Name, Vorname: Yusef Moulla

Anschrift: Sassstraße 1, 04155 Leipzig

Geburtstag/Geburtsort: 07.06.1980, Tartous, Syrien

Familienstand: verheiratet, 1 Sohn geboren am 03.09.2015

Nationalität: syrisch

Emailadresse: yusefmoulla@yahoo.com



Berufspraxis:

Ab 05/ 2013 Facharzt für Viszeralchirurgie, Uni-Klinikum-Leipzig

05/2010 – 03/2013 Assistenzarzt Viszeralchirurgie, Carl-von-Basedow-Klinikum
Merseburg

01/2010 – 04/2010 Praktikum Herzchirurgie, SHG-Klinikum, Völklingen

02/2005 – 06/2009 Assistenzarzt Allgemeinchirurgie, Ibn-Al-Nafis-Krankenhaus,
Damaskus; Abschluss Facharzt für Allgemeinchirurgie

Weiterbildung:

05/2015 Mitgliedschaft an der EHS

02/2015 Mitgliedschaft an der DHG

03/ 2014 Mitgliedschaft der CA-ADIP und IFSO (Bariatrische Chirurgie)

10/2013 Mitgliedschaft an der DGAV

Berufsausbildung:

09/1998 - 06/2004	Studium der Humanmedizin, Universität Damaskus; Damaskus
09/2004	Staatsexamen, Uni-Damaskus, Abschluss „sehr gut“
09/2004	Promotion an der Uni-Damaskus (MD)
01/ 2005	Approbation als Arzt in Syrien
08/ 2009	Approbation als Facharzt für Chirurgie in Syrien.
05/2010	Berufserlaubnis als Arzt in Deutschland
04/2012	Approbation als Arzt in Deutschland
03/2013	Facharzt für Viszeralchirurgie

Schulbildung:

09/1998 - 05/1991	Naturwissenschaftliches Gymnasium; Abitur-Noten (94,33%), Tartous, Syrien
-------------------	--

Leipzig, 17.12.2015

Yusef Moulla, MD